



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR  
Ciências da Saúde

# ***Helicobacter pylori* e as mudanças epidemiológicas no padrão do carcinoma gástrico**

**Ana Margarida Correia da Costa**

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em  
**Medicina**  
(ciclo de estudos integrado)

Orientador: Doutor João António Pinto de Sousa, Professor Catedrático  
Convidado, da Faculdade de Medicina do Porto

Coorientador: Doutor Rui Miguel Monteiro Ramos, Assistente de  
Gastroenterologia Convidado, da Universidade da Beira Interior

**Covilhã, maio de 2014**



## Agradecimentos

À Universidade da Beira Interior e à Faculdade de Ciências da Saúde, pelos bons ensinamentos e por ter sido o local onde adquiri todas as competências clínicas necessárias à minha formação médica.

Ao Dr. João Pinto de Sousa, agradeço a oportunidade que me deu, a confiança depositada, o exemplo de sucesso académico e pessoal, a disponibilidade, a orientação e o apoio científico.

Ao Dr. Rui Ramos, pelo conhecimento transmitido e o auxílio na revisão deste trabalho.

À minha família, pelos esforços, compreensão, apoio incondicional e orgulho.

À minha mãe, em especial, pelos valores que me transmitiu, por todos os esforços que fez, pelas preocupações e por apoiar as minhas escolhas.

À D. Emília, por não me deixar desistir, por ser um pilar para mim, pelos mimos, pelas boas energias e ideais de vida que me transmite.

Ao Bruno, meu companheiro de vida, pelo caminho que tem percorrido comigo ao longo destes anos, pelas lágrimas e pelas gargalhadas, por estar sempre presente, por acreditar sempre em mim, pelo apoio e pelo amor incondicional.



## Resumo

Em todo o mundo, o cancro do estômago mata milhões de pessoas por ano, surgindo como um dos tumores malignos mais comuns. A etiologia do cancro gástrico não está bem estabelecida, no entanto, fatores nutricionais, ambientais, microbianos e genéticos têm sido sugeridos num processo multifatorial. Uma forte associação do cancro gástrico com a infeção pelo *Helicobacter pylori* levou à classificação desta bactéria como carcinogéneo definitivo (classe I). Apesar desta associação ter vindo a ser estabelecida, a relação das taxas de infeção pelo *Helicobacter pylori* com as taxas de cancro gástrico não é linear. Presume-se que a discrepância nos resultados possa advir da interação entre fatores do hospedeiro, fatores de virulência bacterianos e várias influências ambientais que modulam a resposta do hospedeiro. A idade de aquisição da infeção, o padrão da gastrite e a presença de metaplasia intestinal têm também sido considerados fatores cruciais no desenvolvimento de carcinoma gástrico. Principalmente no que diz respeito à localização e tipo histológico do carcinoma gástrico, os resultados observados têm sido discrepantes. No cancro não cárdia, uma relação consistente tem vindo a ser reportada em vários estudos, entre infeção por *Helicobacter pylori* e carcinogénese gástrica. Por sua vez, no cancro da cárdia, a implicação da infeção por *Helicobacter pylori* na sua ocorrência permanece ainda controversa. A infeção por *Helicobacter pylori* tem também estado maioritariamente associada a carcinomas do tipo intestinal de forma consistente e significativa. Desta forma, o que se verifica é que diferentes tendências epidemiológicas no carcinoma gástrico, sobretudo consoante o tipo histológico e a localização do carcinoma gástrico têm sido observadas em populações infetadas por *Helicobacter pylori*. Face a uma diminuição da infeção por *Helicobacter pylori* tanto nos países ocidentais como nos orientais, vários estudos têm vindo a suportar um possível aumento do cancro da cárdia e do tipo difuso nos próximos séculos. No entanto, muitos dos estudos apontam resultados contraditórios e, por isso, esta revisão bibliográfica surge com o intuito de reunir, e rever, a informação existente nesta área. Desta forma, procurou-se avançar na compreensão do modo como o *Helicobacter pylori* e outros fatores relacionados com a infeção podem predizer as tendências epidemiológicas futuras dos diferentes padrões do carcinoma gástrico.

## Palavras-chave

*Helicobacter pylori*, cancro gástrico, epidemiologia, tipos histológicos, localização tumoral



## Abstract

Worldwide, gastric cancer kills millions of people every year, arising as one of the most common cancers. The etiology of gastric cancer is not well established, however, nutritional, environmental, microbial and genetic factors have been suggested in a multifactorial process. A strong association of gastric cancer with *Helicobacter pylori* infection led to the classification of this bacterium as a definite carcinogen (class I). Although this association has been established, the relationship between the rates of infection by *Helicobacter pylori* and gastric cancer rates is not linear. It is assumed that the discrepancy in results may arise from the interaction between host factors, bacterial virulence factors and various environmental factors that modulate the host response. The age of acquisition of infection, the pattern of gastritis and the presence of intestinal metaplasia, have also been considered crucial factors in the development of gastric carcinoma. Mainly in regard to the location and histologic type of gastric carcinoma, the observed results have been discrepant. In non-cardia cancer, a consistent relationship has been reported in several studies, between *Helicobacter pylori* infection and gastric carcinogenesis. On the other hand, in cardia cancer, the implication of *Helicobacter pylori* infection in its occurrence remains controversial. Infection by *Helicobacter pylori* has also been mainly associated with carcinomas of the intestinal type in a consistent and meaningful way. Thus, what occurs is that different epidemiological trends in gastric carcinoma, particularly depending on the location and histological type of gastric carcinoma have been observed in people infected by *Helicobacter pylori*. Faced with a decrease in *Helicobacter pylori* infection, both in Western and Eastern countries, several studies have come to assume a possible increase in cardia cancer and diffuse type cancer in the coming centuries. However, many of the studies show conflicting results and, therefore, this literature review appears in order to gather, and review, existing information in this area. Thus, we sought to advance in understanding the way *Helicobacter pylori* and other factors related to the infection, can predict future epidemiological trends of different patterns of gastric carcinoma.

## Keywords

*Helicobacter pylori*, gastric cancer, epidemiology, histological types, tumor location



# Índice

|   |     |
|---|-----|
| Agradecimentos .....  | iii |
| Resumo .....  | v   |
| Palavras-chave .....  | v   |
| Abstract.....   | vii |
| Keywords .....  | vii |
| Índice .....  | ix  |
| Lista de Acrónimos.....   | xi  |
| Capítulo 1. Introdução .....  | 1   |
| Secção 1.1. Objetivos.....  | 1   |
| Capítulo 2. Material e métodos .....  | 3   |
| Capítulo 3. Fundamentação teórica .....   | 5   |
| Secção 3.1. Cancro gástrico .....   | 5   |
| 3.1.1. Epidemiologia do cancro gástrico .....   | 5   |
| 3.1.2. Etiologia do cancro gástrico .....   | 6   |
| 3.1.3 Patologia do cancro gástrico .....  | 8   |
| Secção 3.2. A bactéria .....  | 10  |
| 3.2.1. Epidemiologia da infeção por <i>H. pylori</i> .....                                      | 10  |
| 3.2.2. Patogenia do <i>H. pylori</i> e cancro gástrico .....                                    | 11  |
| Secção 3.3. Relação entre o <i>H. pylori</i> e o cancro gástrico.....                           | 14  |
| 3.3.1 <i>H. pylori</i> , idade de aquisição da infeção e cancro gástrico.....                   | 14  |
| 3.3.2 <i>H. pylori</i> e o Tipo Histológico do carcinoma gástrico.....                          | 15  |
| 3.3.3. <i>H. pylori</i> , topografia da gastrite, metaplasia intestinal e cancro gástrico.....  | 16  |
| 3.3.4 <i>H. pylori</i> e a localização do cancro gástrico.....                                  | 19  |
| Secção 3.4. <i>H. pylori</i> e as tendências epidemiológicas no padrão do carcinoma gástrico .. | 21  |
| Capítulo 4. Conclusão .....   | 27  |
| Secção 4.1. Perspetivas Futuras .....   | 29  |
| Referências Bibliográficas .....  | 31  |



## Lista de Acrónimos

|               |  |
|---------------|--|
| ACE           | Adenocarcinoma do esófago  |
| ACJ           | Adenocarcinoma juncional   |
| AGT           | Angiotensinogénio  |
| APC           | Annual percentage change   |
| Bcl-2         | B-cell lymphoma 2  |
| BMDCs         | Bone-marrow-derived cells  |
| CagA          | Citotoxin antigen associated                                     |
| Cag-PAI       | Cag pathogenicity Island   |
| CDH-1         | E-cadherin   |
| COX-2         | Ciclo-oxigenase-2  |
| CpG           | Cytosine phosphate guanine                                       |
| CSCs          | Cancer stem cells  |
| ADN           | Ácido desoxirribonucleico  |
| EPIC          | European and Prospective Investigation into Cancer and Nutrition |
| EPIYA         | Glu-Pro-Ile-Tyr-Ala  |
| G17           | Gastrina 17  |
| HLA           | Human leukocyte antigen  |
| H. pylori     | <i>Helicobacter pylori</i>                                       |
| IFN- $\gamma$ | Interferão gamma   |
| IL            | Interleucina   |
| IN            | Infiltração neutrofílica   |
| JGE           | Junção gastroesofágica   |

|               |  |
|---------------|--|
| K-ras         | Kirsten rat sarcoma  |
| MALT          | Mucosa-associated lymphoid tissue                            |
| MI            | Metaplasia intestinal  |
| NEJM          | New England Journal of Medicine                              |
| NF-Kb         | Nuclear factor kappa B                                       |
| OMS           | Organização Mundial de Saúde                                 |
| PG            | Pepsinogénio   |
| RANTES        | Regulated on activation normal T cell expressed and secreted |
| SCAG          | Severe chronic atrophic gastritis                            |
| TNF- $\alpha$ | Tumor necrosis fator $\alpha$                                |
| TRAP          | Total radical-trapping antioxidant potential                 |
| VacA          | Vacuolating cytotoxin A                                      |

# Capítulo 1. Introdução

O *H. pylori* é uma espécie bacteriana que coloniza o estômago de mais de metade da população mundial, tendo sido descoberta pela primeira vez em 1993, por Warren e Marshal.(1) A partir daí, tem vindo a ser associada a um diverso espectro de doenças gastrointestinais e com maior relevância a doenças gástricas malignas, de entre as quais o adenocarcinoma é apresentado como o tipo mais comum (90%). A forte associação do cancro gástrico com a infeção pelo *H. pylori* levou à classificação desta bactéria como “carcinogéneo definitivo” (classe I) pela Organização Mundial de Saúde, em 1994.(2)

O cancro do estômago continua a ser a 4<sup>a</sup> causa mais comum de cancro e a 2<sup>a</sup> causa de morte relacionada com cancro, apesar do contínuo declínio na incidência e mortalidade que tem sido descrito durante as ultimas décadas.(3) Este declínio talvez possa estar relacionado com uma diminuição na prevalência da infeção por *H. pylori*.(4) No entanto, têm sido observados resultados discrepantes entre as taxas de incidência da infeção por *H. pylori* e as taxas de incidência do cancro gástrico, de acordo com a localização e tipo histológico do cancro gástrico.

Tem vindo a levantar-se a hipótese de a infeção por *H. pylori* estar mais relacionada com tumores não localizados na cárdia e com tumores do tipo intestinal. Esses factos podem assim traduzir-se numa mudança epidemiológica dos padrões do carcinoma gástrico em diferentes populações consoante as taxas de infeção por *H. pylori*. No entanto, a controvérsia persiste e sabe-se que existem outros fatores, como sejam os relacionados quer com o hospedeiro quer com a bactéria, para além dos ambientais que podem contribuir para o enviesamento dos resultados.(5)

## Secção 1.1. Objetivos

Com esta monografia pretende-se fazer uma revisão da bibliografia mais atual acerca dos avanços do conhecimento da relação entre a infeção por *H. pylori* e os diferentes padrões do adenocarcinoma gástrico, principalmente quanto à sua localização e tipo histológico. Desta forma pretende-se clarificar de que forma as tendências epidemiológicas do padrão do carcinoma gástrico, observadas nos últimos anos para diferentes populações, poderão estar relacionadas com a variação nas taxas de infeção por *H. pylori*. Esta revisão tem também como objetivo organizar e sistematizar a informação existente nesta área, de forma a servir de ferramenta para a atualização ou aquisição de novos conhecimentos e assim incentivar à

realização de mais estudos em diferentes populações, com ajustes para fatores de viés, para que uma maior massa de dados e evidência possa estabelecer associações mais fidedignas e diminuir as controvérsias que ainda existem acerca desta temática.

## Capítulo 2. Material e métodos

A metodologia usada para a realização deste trabalho consistiu na pesquisa de artigos científicos, no período compreendido entre Novembro de 2013 e Abril de 2014. Para tal, recorreu-se a uma base de dados eletrónicas, a Pubmed. As palavras-chave utilizadas foram: “gastric cancer”; “*Helicobacter pylori*”; “*Helicobacter pylori* infection”; “prevalence”; “incidence”; “mortality”; “trends”; “patterns”; “tumor location”; “histological type”; “cardia”; “noncardia”; “intestinal type”; “diffuse type”. Os resultados obtidos foram filtrados por ano de publicação tendo sido rejeitados todos os artigos anteriores ao ano de 2000 e usados apenas os de língua inglesa e portuguesa. Foram incluídos artigos de revisão, estudos retrospectivos, prospetivos e estudos experimentais. É de salientar que foram feitos todos os esforços no sentido de obter apenas os estudos mais recentes, mas alguns não estavam acessíveis e percebida a relevância também se pesquisaram diretamente referências dos artigos originalmente escolhidos, não se fazendo neste caso filtragem relativamente ao ano. Portanto, a amostra de artigos usada como bibliografia para a elaboração desta revisão bibliográfica data do ano de 1965 até 2013. Por fim, recorreu-se ainda ao manual “Harrison’s: Principles of Internal Medicine”.



## Capítulo 3. Fundamentação teórica

### Secção 3.1. Cancro gástrico

#### 3.1.1. Epidemiologia do cancro gástrico

O cancro do estômago surge como um dos cancros mais comuns e mata milhões de pessoas por ano em todo o mundo.(6, 7) Apesar da incidência do cancro gástrico estar a diminuir na maioria dos países Ocidentais, o peso global da doença, permanece um desafio individualmente e socioeconomicamente.(8) Curiosamente observa-se uma marcada variação geográfica na incidência do cancro do estômago nas diversas regiões do globo.(9, 10) As taxas de incidência regional variam, desde as taxas mais alta na Ásia Oriental, Europa do Leste e partes da América Central e do Sul, até às taxas mais baixas no Sul da Ásia, Norte e Este de África, Austrália e América do Norte.(11) Elevadas taxas de incidência foram reportadas no Japão, China, Europa Oriental e algumas áreas da América Latina e baixas taxas no Norte da América, Índia, Filipinas, maioria dos países em Africa, alguns países da Europa Ocidental e Austrália. (9, 10) Também no Médio Oriente, as taxas de cancro gástrico variam de país para país e mesmo de região para região. Uma revisão recente observou que o cancro gástrico ocorre quase 7 vezes mais no Irão do que no Iraque. Apesar da proximidade geográfica a taxa de cancro gástrico varia de muito baixa no Iraque e Egito a intermédia em Israel e Turquia a elevada no Irão. Interessantemente, a prevalência da infeção por *H. pylori* nesses países é relativamente elevada e quase a mesma. Estima-se que no Japão as taxas de cancro gástrico sejam 12 vezes mais elevadas do que na Índia.(12)

O panorama da incidência mundial em 2008 foi 640,03 casos entre os homens e 348,571 casos entre as mulheres, com 463,930 mortes para homens e 273,689 mortes para mulheres.(13)

No Reino Unido, o cancro do estômago e do esófago é responsável por mais de 15000 novos casos por ano e à volta de 13000 mortes. Nos homens, o cancro do estomago é o 6º tipo de cancro mais comum.(14) O cancro do estômago é 4 vezes mais comum no Japão que no Reino Unido e ocorre em idades mais jovens.(15)

Apesar dos declínios constantes observados em Portugal desde 1970 (8, 16, 17), em 2008 apresentou a incidência de cancro gástrico (19,2 por 100000 nos Homens e 9,2 por 100000 nas mulheres) e taxas de mortalidade mais elevadas da União Europeia.(18)

O Chile é um dos países com o mais elevado risco de cancro do mundo, e ocupa o 5º lugar entre os países com incidência mais elevada para cancro do estômago.(19)

Em 2002, o cancro gástrico foi classificado como o 9º cancro mais comum em Homens na Península da Malásia.(20)

Um contínuo declínio internacional na mortalidade do cancro gástrico tem sido observado durante o último século, mas ainda assim, permanece a 4ª causa mais comum de cancro e a 2ª causa de morte relacionada com cancro.(3, 4)

Em 2008, o cancro gástrico foi considerado a 3ª causa mais comum de morte por cancro, a seguir aos cancros do pulmão e do fígado no sexo masculino e após os cancros da mama e pulmão no sexo feminino, no mundo inteiro.(20) Ele é ainda o 2º e 4º cancro mais comum em homens e mulheres, respetivamente.(9, 10) A taxa de letalidade do cancro do estômago é maior do que outros tumores malignos como cólon, mama e próstata.(21)

A taxa de sobrevivência aos 5 anos não tem melhorado significativamente e ainda se mantém à volta dos 30% na maioria dos países, com exceção da registada no Japão. A diminuição da taxa de mortalidade do cancro do estômago é explicada pela diminuição da incidência e não parece ser afetada significativamente pelas melhorias terapêuticas. Alterações similares a essas têm sido reportadas para a maioria dos países Europeus, com uma redução de até 5,4% por ano entre 1994 e 2005.(22)

Portugal apresenta a 2ª mais elevada taxa de morte para cancro gástrico nos Homens e a mais elevada em mulheres de todos os países do Sul da Europa, refletindo a tardia inflexão na curva de tendência da mortalidade observada apenas em 1970 e o seu declínio quase insignificante nas últimas décadas.(23)

Os valores estimados para a Líbia em 2008 foram 107 casos no sexo masculino com 100 mortes em comparação com 53 casos no sexo feminino, com 53 mortes.(13)

O cancro gástrico é usualmente diagnosticado tarde quando a doença já invadiu a lâmina própria e a musculatura, porque em estadios precoces, os pacientes usualmente apenas se queixam de sintomas casuais e inespecíficos.(24) Existe um espectro para a idade média de incidência do cancro gástrico reportada em diferentes partes do mundo. Nos EUA a idade média é 71 anos, por sua vez nos países da Ásia a idade média nos diferentes países é baixa. Por exemplo, no Japão é 61 anos, no Paquistão 48, na Arábia Saudita 47 e na Índia 55.(24)

### 3.1.2. Etiologia do cancro gástrico

A etiologia do cancro gástrico é multifatorial. As causas de cancro do estômago não estão bem estabelecidas, no entanto, fatores nutricionais, microbianos e genéticos têm sido sugeridos num processo multifatorial e faseado.(25)

O cancro do estômago apresenta-se como esporádico em cerca de 97% das situações, enquanto os restantes casos são atribuídos a mutações germinativas, na maioria dos casos mutações do gene E-cadherin (CDH-1).(26)

Alguns estudos epidemiológicos têm demonstrado uma correlação muito significativa entre a infeção pelo *H. pylori* e o cancro gástrico, indicando que a infeção pode estar envolvida em aproximadamente 35-60% dos casos de cancro gástrico.(27, 28) De acordo com os dados disponíveis, a inflamação causada pela infeção pelo *H. pylori* assume um papel no início da carcinogénese gástrica.(25) A forte associação do cancro gástrico com a infeção pelo *H. pylori* levou à classificação desta bactéria como “ carcinogéneo definitivo” (classe I) pela OMS, em 1994.(2) Esta classificação voltou a ser validada em 2009 após intensa reavaliação de dados publicados entre 1994 e 2008.(29)

Uma associação positiva entre infeção por *H. pylori* e cancro gástrico foi mostrada num estudo prospetivo, que estimou um aumento de 2-4 vezes do risco relativo.(30) Um artigo de revisão publicado em 2002 referiu que indivíduos com infeção por *H. pylori* têm até 6 vezes mais risco de desenvolver cancro gástrico comparado com indivíduos não infetados.(31)

Sabe-se no entanto, que o tipo de estirpe bacteriana e a presença de fatores de virulência específicos podem alterar grandemente o risco de doença.(32) Para além do *H. pylori*, gastrite atrófica, padrão da gastrite, fatores da dieta e estilo de vida, têm sido associados com cancro gástrico.(33) Vários fatores de risco, tais como consumo de comida contendo elevado teor de sal e nitrosaminas, bem como fumar, contribuem para a carcinogénese gástrica.(34) Globalmente, tabagismo, inalado ou mascado, e álcool são os fatores de risco para cancro do estômago.(24)

A dieta, como fator de risco para o cancro gástrico, permanece, no entanto controversa. Vários estudos epidemiológicos reportaram uma correlação entre a elevada ingestão de sal na dieta e o risco aumentado de cancro gástrico.(25, 34) Um estudo caso controlo conduzido num hospital na Coreia, reportou que indivíduos infetados com *H. pylori* que apresentavam uma dieta com um elevado teor de sal tiveram um risco aumentado de cancro gástrico, em comparação com indivíduos infetados por *H. pylori* que consumiam baixos níveis de sal.(35) No entanto, o mecanismo através do qual uma dieta com elevado teor de sal aumenta o risco de cancro gástrico em humanos ainda está por esclarecer. Um estudo caso-controlo realizado no Japão em 2011 revelou que o polimorfismo no angiotensinogénio (AGT) M235T, que tem vindo a ser associado com sensibilidade ao sal, não apresentou nenhuma associação com os pacientes com suscetibilidade para cancro gástrico.(36)

Os padrões da dieta correlacionam-se com doenças gástricas. Muitas populações na região do mediterrâneo incluindo o Médio Oriente aderem ao padrão de dieta mediterrânica. Uma dieta mediterrânica, particularmente rica em azeite, elevado consumo de peixe, vegetais e fruta e baixo consumo de carne e produtos animais, tem mostrado estar relacionada com baixo risco

de doença cardiovascular e muitos câncros, incluindo o cancro do trato gastrointestinal superior.(37)

Um estudo realizado em Portugal também confirmou um efeito protetor do elevado consumo de frutas e vegetais, mas mostrou uma diferente associação de acordo com o tipo histológico. Nenhum efeito de modificação pela infeção pelo *H. pylori* foi observado.(23) Foi postulado que os antioxidantes podem reduzir o risco de cancro modulando o estado oxidação-redução através da prevenção da oxidação biológica e da inibição da formação de carcinogéneos. Os resultados de um estudo conduzido em 5 condados Suecos revelaram que o consumo de alimentos antioxidantes, medido como potencial total antioxidante ou TRAP (total radical trapping antioxidante potential), está inversamente associado com o risco de cancro do estômago. Nos indivíduos expostos a quantidades anormais de bioradicais, tais como os fumadores e os infetados por *H. pylori*, o aumento da necessidade de equivalentes antioxidantes mostrou ser ainda mais importante.(38)

Numa revisão escrita por Hussein em 2010(12) verificou-se uma inexplicada variação na distribuição dos fatores de virulência bem como nos padrões da gastrite no Médio Oriente. Essas variações não são suficientes para explicar a discordância identificada entre as taxas de infeção por *H. pylori* e as variações na prevalência do cancro gástrico. Além disso, todos os países seguem o mesmo padrão de dieta mediterrânea e a variação das taxas de tabagismo também não explicam essa divergência, uma vez que se verificou que alguns países com uma taxa de tabagismo muito alta apresentavam baixas taxas de cancro gástrico.(12) Esta constatação pode indicar a presença de um enigma similar ao reportado em África.(39) Desta forma, a prevalência da infeção por *H. pylori*, o padrão de distribuição dos fatores de virulência, a dieta, o ambiente e o tabagismo podem não explicar as diferenças nas taxas de cancro. Estes dados refletem a etiologia multifatorial do cancro e parecem sugerir que a infeção por *H. pylori* nem sempre está diretamente correlacionada com o risco de doenças gastrointestinais, tal como o cancro gástrico.(12)

### 3.1.3 Patologia do cancro gástrico

Aproximadamente 85% dos câncros do estômago são adenocarcinomas e 15% são linfomas ou tumores mesenquimatosos.(40)

Há várias classificações histológicas do adenocarcinoma gástrico. No entanto, subsistem algumas dificuldades porque há frequentemente marcadas diferenças na estrutura ou diferenciação, não só entre carcinomas separadamente mas também dentro do mesmo tumor. (13) Uma das classificações mais atuais é da OMS na qual são considerados quatro tipos de carcinomas em função do padrão histológico principal: tubular, papilar, mucinoso e difuso

incluindo o de células em “anel de sinete”. No entanto, muitas das investigações epidemiológicas têm-se baseado na classificação histológica do carcinoma gástrico proposta por Laurén.(41) Por esse motivo, esta monografia irá focar-se essencialmente nessa classificação.

Segundo a classificação de Laurén, o carcinoma gástrico pode dividir-se em dois tipos: o intestinal e o difuso. Uma minoria, talvez 10 a 15% dos carcinomas do estômago são mistos, contendo elementos de ambos os tipos intestinal e difuso. Os tumores mistos também podem ser designados indeterminados.(42)

O subtipo intestinal, um tipo expansivo epidémico, que se desenvolve predominantemente no antro é mais comum em homens, em pessoas de raça negra e em indivíduos mais velhos, e está mais comumente associado com infeção por *H. pylori*, metaplasia intestinal e gastrite atrófica crónica.(24) Este tipo apresenta as estruturas glandulares conservadas, é bem diferenciado, pouco invasivo, com uma margem bem definida e melhor prognóstico.(9) Alguns relatos têm sugerido que a erradicação do *H. pylori* reduz a incidência do cancro gástrico e a progressão de lesões pré-cancerosas, incluindo MI.(43)

Por sua vez, o cancro endémico difuso é mais comum em mulheres e indivíduos jovens, mas a taxa homens/mulheres é igual.(3) O cancro tipo difuso é caracterizado histologicamente por pequenas células sem coesão celular, que se infiltram através do estômago.(13) Ele origina-se apenas de áreas com pangastrite sem atrofia, consistindo em pequenos aglomerados de células pouco diferenciadas, com margens mal definidas, e muito agressivas biologicamente.(41)

Macroscopicamente o cancro do estômago tem sido classificado em 4 tipos: lesão polipóide/vegetante (tipo 1), lesão ulcerada bem delimitada (tipo 2), lesão ulcerada infiltrativa (tipo 3) lesão infiltrativa ou difusa (tipo 4). No entanto, há frequentemente uma sobreposição entre os quatros diferentes tipos.(44)

Quanto à localização, as designações mais frequentemente usadas para o adenocarcinoma do estômago são: adenocarcinoma juncional ou adenocarcinoma gástrico da cárdia e o adenocarcinoma gástrico não cárdia. No entanto, não existe ainda um consenso quanto à classificação dos tumores em relação à sua localização, sobretudo no que se refere aos chamados juncionais, uma vez que estes tumores podem invadir tanto o esófago como o estômago e pode ser difícil de atribuir especificamente um órgão de origem a esses tumores.(45)

## Secção 3.2. A bactéria

As análises de sequências genéticas indicam que o ser humano se relaciona com o *H. pylori* há mais de 58,000 anos.(46)

O *H. pylori* é uma bactéria flagelada gram-negativa que vive no muco que recobre a mucosa gástrica. O fato de produzir dióxido de carbono e amônia a partir de ureia e através da ação de urease eleva o pH do muco e permite que o bacilo consiga sobreviver nesse meio.(7)

Desde a sua descoberta em 1983, por Warren e Marshall(1), o *H. pylori* tem sido intimamente associada a um diverso espectro de doenças gastrointestinais. Desde aí, essa infecção tem sido aceite como crucial para o desenvolvimento de dispepsia, doença ulcerosa péptica, gastrite atrófica, adenocarcinoma gástrico e do linfoma MALT.(6, 30, 47)

### 3.2.1. Epidemiologia da infecção por *H. pylori*

O *H. pylori* é talvez um dos agentes infecciosos que mais comumente afeta os humanos a nível mundial.(48) Com efeito, estima-se que esta espécie bacteriana coloniza o estômago de mais de metade da população mundial.(49, 50)

A prevalência da infecção por *H. pylori* é muito variável nos diferentes países, varia entre valores de cerca de 30% nos países desenvolvidos até valores da ordem dos 80% registados nos países em desenvolvimento.(51) No entanto, uma revisão recente verificou que estudos epidemiológicos que têm reportado a prevalência da infecção em muitos países do Médio Oriente, incluindo Iraque, Irão, Turquia, Líbia, Egípto, Israel, Bahrain, Omã, Arábia Saudita e Emirados Árabes Unidos têm mostrado que as taxas de prevalência da infecção nesses países são quase similares à prevalência reportada para a Europa e para os EUA.(12)

A prevalência do *H. pylori* varia com a região geográfica, a idade, o estatuto socioeconómico, o nível educacional, o ambiente habitacional e a ocupação.(51)

A infecção por *H. pylori* é adquirida principalmente na infância, através da ingestão oral, e pode persistir ao longo da vida.(24) Um estudo no Japão e nos EUA mostrou prevalência aumentada da infecção com o aumento da idade.(52) Atualmente, o *H. pylori* é considerado o agente etiológico mais comum para infecções relacionadas com cancro, que representam 5,5% da carga global do cancro.(53)

### 3.2.2. Patogenia do *H. pylori* e cancro gástrico

Apesar de ser bem aceite que a infeção pelo *H. pylori* desempenha um papel significativo na etiologia do cancro gástrico, os mecanismos envolvidos na sua patogénese permanecem obscuros.(54)

Todos os indivíduos infetados por *H. pylori* têm gastrite histológica(31), mas existem diferenças na extensão da inflamação da mucosa gástrica e da atrofia entre os pacientes infetados por *H. pylori* e, com efeito, apenas um pequeno grupo desenvolve úlcera péptica e cancro gástrico.(36) Cerca de 85% dos indivíduos afetados por *H. pylori* permanecem assintomáticos ao longo da sua vida e apenas um em cada sete eventualmente irá desenvolver doença severa tal como úlcera duodenal (10-12%),úlcera gástrica (3-5%), adenocarcinoma (1-2%) ou linfoma MALT (0,1%).(31)

A infeção por *H. pylori* induz inflamação crónica da mucosa gástrica que é intensificada pela resposta imune inflamatória do hospedeiro com níveis elevados de muitas citocinas. Embora a infeção por *H. pylori* dê origem a respostas imunitárias mucosas e sistémicas substanciais, essas respostas não são usualmente protetoras, uma vez que uma vez estabelecida, a infeção permanece para toda a vida. Assim, as respostas imunes humorais à infeção por *H. pylori* representam mais um marcador de infeção do que indicação de proteção.(55)

Este processo crónico conduz, numa minoria dos indivíduos infetados, ao desenvolvimento de carcinoma gástrico através de uma série de estadios progressivos. Atualmente, muitos modelos patogénicos existem para o desenvolvimento do cancro gástrico esporádico. A hipótese de Correa(25) descreve o processo da carcinogénese gástrica passo-a-passo progredindo através de etapas histológicas bem definidas: (I) gastrite crónica, (II) atrofia e metaplasia intestinal e (III) neoplasia intra-epitelial (antes conhecida como “displasia”). Este modelo refere-se maioritariamente ao cancro gástrico do tipo intestinal, de acordo com a classificação de Laurén.(41) Em alternativa, no cancro gástrico do tipo difuso, o desenvolvimento de malignidade ocorre sem alterações histológicas reconhecíveis à priori.

A razão pela qual apenas alguns indivíduos permanecem assintomáticos ainda é desconhecida, mas presume-se que a discrepância nos resultados resulte da interação entre fatores do hospedeiro, fatores bacterianos e várias influências ambientais que modulam a resposta do hospedeiro. Esses fatores do hospedeiro incluem marcadores HLA, idade de aquisição, sexo, anticorpos e repostas imunes, o controlo da produção de ácido e a localização das infeções.(5)

Das várias doenças que estão intimamente ligadas com a infeção pelo *H. pylori*, as doenças gastrointestinais malignas são talvez as entidades mais importantes requerendo estudos

extensivos. Entender os mecanismos moleculares, através do qual o *H. pylori* induz a carcinogênese é importante para o desenvolvimento de novas estratégias contra o cancro gástrico.(48)

#### Papel dos fatores de virulência na inflamação gástrica e na carcinogênese

O *H. pylori* produz uma variedade de fatores de virulência que podem desregular as vias de sinalização intracelular do hospedeiro e diminuir o limiar para a transformação neoplásica. De todos os fatores de virulência, o CagA (Citotoxin antigen associated) e a sua ilha de patogenicidade (CagPAI) e o VacA (Vacuolating cytotoxin A) constituem a maioria dos fatores patogênicos.(48)

O CagA é um fator de virulência do *H. pylori* e está presente em aproximadamente 60-70% das estirpes dos países ocidentais(49) e as estirpes de *H. pylori* que possuem CagA estão associadas com um significativo aumento do risco de desenvolvimento de gastrite atrófica, doença ulcerosa péptica e cancro gástrico.(12, 49, 56) Existe evidência de que diferentes estirpes de *H. pylori* podem ter um papel na carcinogênese gástrica e de que indivíduos infetados com estirpes *H. pylori* CagA positivas têm um risco aumentado de desenvolver carcinoma gástrico em comparação com indivíduos CagA negativos.(33) Recentemente foi mostrado in vitro que o número e tipo de EPIYA, no terminal-C da proteína CagA, influencia a atividade biológica do CagA e a agressividade das estirpes de *H. pylori*. Um estudo realizado em Portugal em 2011(49), verificou que indivíduos infetados com estirpes com um EPIYA C tiveram um risco 17 vezes mais elevado e com estirpes com dois ou mais EPIYA C tiveram um risco 51 vezes mais elevado de carcinoma gástrico, do que aqueles infetados com estirpes CagA negativo. Reforçando esses resultados também foi mostrado que o risco de gastrite crónica atrófica aumenta com o número de EPIYA C. Similarmente observou-se que a infeção com estirpes com elevado número de EPIYA C foi mais frequente em indivíduos com pangastrite, do que com gastrite de predomínio antral, sugerindo que essas estirpes não estão associadas com formação de úlcera duodenal.

Ao contrário do CagA, quase todas as estirpes *H. pylori* possuem o VacA (Vacuolating cytotoxin A), que é considerado um importante fator de virulência, visto que contribui para a produção pela urease, de alcalóides que podem induzir danos no ADN das células epiteliais. A atividade do VacA está relacionada com o mosaico da estrutura. Em geral, estirpes tipo s1/m1 e s1/m2 produzem elevados ou moderados níveis de atividade tóxica com uma resposta inflamatória mais intensa, mais danos no ADN das células epiteliais e maior potencial carcinogénico, enquanto estirpes s2/m2 não produzem nenhuma atividade de vacuolização.(12) No entanto, um estudo realizado na Coreia, em parentes de 1º grau de indivíduos com cancro gástrico, não apresenta resultados consistentes com a hipótese de que

fatores de virulência específicos possam prever diferentes resultados no risco de carcinoma gástrico.(57)

Outros fatores moleculares envolvidos na inflamação gástrica e carcinogênese induzida por *H. pylori*

Os distúrbios inflamatórios têm sido bem reconhecidos como fatores de risco chave para muitos tipos de câncros. O *H. pylori* induz uma resposta inflamatória tanto nas células epiteliais gástricas como nas células imunes circulantes, recrutadas para o local de infecção através de múltiplas vias. Tem sido reportado que a infecção por *H. pylori* consegue suprarregular muitas citocinas pró-inflamatórias tais como IL -1, IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ , NF-kB e RANTES. Essas citocinas pro-inflamatórias, particularmente o NF-kB e a IL-1 $\beta$ , que também inibem a produção de ácido, são importantes mediadores da patofisiologia gástrica e também se acredita que os polimorfismos nos genes que controlam a sua produção têm sido associados com um aumento no risco do carcinoma gástrico, gastrite crônica atrófica, metaplasia intestinal e úlcera gástrica.(48)

As cancer stem cells (CSCs) representam um subconjunto de células com a capacidade de se auto-renovarem e de se diferenciarem em células tumorais maduras. Acredita-se, atualmente que as CSCs apresentam um papel fulcral no desenvolvimento de muitos câncros, incluindo o cancro gástrico. A origem das CSCs gástricas não se encontra completamente esclarecida, mas tem sido sugerido que possam advir de células epiteliais gástricas diferenciadas, células progenitoras locais da mucosa gástrica ou bone-marrow-derived cells (BMDCs).(48)

O gene p53 é um gene supressor tumoral e a sua disfunção (ex.: mutação) tem sido associada ao desenvolvimento de tumores sólidos, tais como o cancro do fígado e o do estômago. A diminuição do p53 foi associada com defeitos na apoptose e com o aumento da sobrevivência das células epiteliais gástricas, que apresentam danos sustentados no ADN. A inativação do gene p53 através de mutações tem sido reportada em aproximadamente 40% dos câncros gástricos e isto é especialmente comum em indivíduos infetados com estirpes *H. pylori* CagA positivas.(48) Um estudo molecular epidemiológico realizado em Itália sugeriu que mutações p53 em sítios não CpG estão relacionadas com a exposição a compostos alquilantes da dieta, enquanto que as mutações p53 em sítios CpG estarão relacionadas com a infecção por *H. pylori*.(58)

O gene p16, Bcl-2 e COX-2, mas não o gene p53, podem ter um papel na gênese precoce/progressão do carcinoma gástrico e são promovidos pela infecção prolongada e persistente causada pelo *H. pylori*. A alteração do gene p53 é um evento relativamente tardio na carcinogênese gástrica e, portanto, está mais relacionado com a sua progressão. A expressão

da proteína Bcl-2 aberrante parece estar preferencialmente associada com o cancro do tipo intestinal. COX-2 parece estar mais relacionado com o estadió do tumor e metástases nos nodos linfáticos.(59)

A mutação K-ras ocorre relativamente cedo na carcinogénese humana e é detetada em vários tipos de tumores malignos nos humanos. As mutações do gene K-ras são encontradas em aproximadamente 10% dos cancros gástricos do tipo intestinal, mas são raramente detetadas no tipo difuso. Num estudo prospetivo realizado no Japão durante um ano verificou-se que eventos precoces nas mutações K-ras são influenciados pela infeção causada pelo *H. pylori* e algumas mutações podem ser selecionadas pela erradicação. Após a erradicação, a apoptose na MI aumentou e as mutações K-ras diminuíram significativamente nos pacientes com gastrite crónica.(54)

### **Secção 3.3. Relação entre o *H. pylori* e o cancro gástrico**

#### **3.3.1 *H. pylori*, idade de aquisição da infeção e cancro gástrico**

A infeção pelo *H. pylori* é geralmente adquirida em idades precoces. A hipótese de que a idade de aquisição da infeção pelo *H. pylori* possa ser um fator de risco relevante para o desenvolvimento de cancro gástrico foi originalmente sugerida por Graham et al.(60) Esta hipótese é baseada na suposição de que a aquisição da infeção em idades precoces pode resultar em inflamação mais intensa, no desenvolvimento precoce de gastrite atrófica e no subsequente risco de úlcera gástrica, cancro gástrico ou ambos. Por outro lado, a aquisição tardia da infeção irá induzir séries de alterações gástricas que irão favorecer o desenvolvimento de úlcera duodenal.(61) Foi observado que a aquisição precoce de *H. pylori* na infância origina pangastrite na adolescência. Esse padrão de gastrite é usualmente associado a atrofia da mucosa, uma condição pré-maligna.(62)

Têm sido descritos dois padrões da prevalência do *H. pylori* em relação à idade. Nos países com baixo e médio rendimento, a infeção é adquirida principalmente na infância e pode chegar perto dos 100% durante a vida adulta. Nos países com elevados rendimentos, a infeção é menos comum em crianças e aumenta gradualmente com a idade.(18) Assim, nos países ocidentais desenvolvidos, à medida que o estado socioeconómico foi melhorando, parece ter havido uma mudança na idade de aquisição da infeção para fases mais avançadas da vida. Este atraso na aquisição da infeção deve estar relacionado com a diminuição das taxas de carcinoma gástrico e com o surgimento de outras doenças como úlcera duodenal.(5)

No entanto, alguns países em desenvolvimento (especialmente África) nos quais a prevalência da infecção na infância é elevada, exibem baixas taxas de cancro gástrico.(39) Também um estudo realizado na Colômbia com o objetivo de avaliar a prevalência da infecção por *H. pylori* em crianças de uma área de elevado risco (Pasto) e de uma área de baixo risco (Tumaco) para cancro do estômago revelou que a idade de aquisição do *H. pylori* ao um ano de vida não pareceu ser o fator primário responsável pelas diferenças nas taxas de incidência de cancro gástrico na população adulta. Neste estudo a aquisição da infecção por *H. pylori* ocorreu cedo na infância em ambas as áreas de baixo e elevado risco cancro gástrico.(61)

Num cohort de adolescentes realizado no Norte de Portugal em 2013, verificou-se que Portugal apresenta uma prevalência da infecção por *H. pylori* muito elevada na adolescência aos 13 anos (66,2%), similarmente ao que é observado nos países de baixo e médio rendimento, mas também uma elevada incidência entre idades entre os 13 e 17 anos, mostrando que a aquisição da infecção neste período não é desprezível e contribui para a elevada prevalência mais tarde na vida.(18)

Estas exceções sugerem que essas hipóteses podem ser válidas apenas em algumas populações. Algumas evidências recentes sugerem que outros fatores, tais como os genótipos bacterianos, a suscetibilidade genética do hospedeiro, a dieta e a sua interação, podem ser fatores de risco importantes para a doença.(5)

### 3.3.2 *H. pylori* e o Tipo Histológico do carcinoma gástrico

O adenocarcinoma do tipo intestinal, que é mais diferenciado que o do tipo difuso, está usualmente associado com atrofia da mucosa gástrica, ao contrário do tipo difuso que apenas se desenvolve na mucosa sem atrofia.(7) Segundo Correa(25), como referido anteriormente, o *H. pylori* causa gastrite atrófica. Desta forma, alguns estudos na década de 90 levantaram a hipótese de que a *H. pylori* eleva o risco de cancro do tipo intestinal, mas não o risco de cancro do tipo difuso.(63, 64)

Num estudo realizado em 2012 na Líbia, envolvendo 114 casos de cancro gástrico histologicamente comprovado, a taxa global de infecção pelo *H. pylori* foi de 63,2% e foi particularmente mais comum no adenocarcinoma gástrico do tipo intestinal (71,7%) e no linfoma maligno (66,6%) do que no adenocarcinoma do tipo difuso (55,3%).(13)

Dados similares foram também observados num estudo em Madrid(65) e noutro na Malásia(20), com uma preponderância do carcinoma do tipo intestinal. Da mesma forma, um estudo de cohort realizado entre 2006 e 2010 na Índia Ocidental mostrou que a taxa de cancro gástrico homem para mulheres foi 2,7:1 e a idade média foi 55 anos de idade. O tipo

histológico intestinal foi o subtipo mais comum do adenocarcinoma e esteve mais comumente associado com a infeção por *H. pylori*, que foi positiva em 80,89% dos adenocarcinomas.(24)

Adicionalmente, vários estudos revelaram que o *H. pylori* assume um papel importante na carcinogénese gástrica, não só do cancro gástrico do tipo intestinal, mas também do tipo difuso.(15, 66) Isto pode dever-se ao facto de o adenocarcinoma gástrico difuso parecer estar mais associado com estirpes *H. pylori* CagA do que o adenocarcinoma do tipo intestinal, enquanto a gastrite atrófica crónica severa (SCAG) parece por sua vez estar mais associada com o tipo intestinal.(33) Estes factos indicam a existência de diferenças na carcinogénese e nos fatores de risco entre os dois tipos, que podem explicar as diferenças nos resultados. Os resultados de um estudo realizado no Japão confirmam isto ao revelarem diferenças na carcinogénese entre o cancro gástrico do tipo intestinal e do tipo difuso. Neste estudo, em particular, o sexo masculino e a distribuição da metaplasia intestinal apresentam-se como fatores de risco para o tipo intestinal, enquanto a infiltração neutrofílica (IN) no corpo é um fator de risco para o tipo difuso.(43) Adicionalmente, estudos recentes revelaram que os adenocarcinomas do tipo difuso, são distintos a nível molecular e estão menos relacionados com o tabagismo ou o consumo de vegetais e frutas, indicando diferentes mecanismos patogénicos do carcinoma do tipo difuso.(23, 42)

Um estudo retrospectivo realizado em Espanha entre 1995 e 2001 mostrou que a infeção por *H. pylori* esteve presente em 68% e 69 dos adenocarcinomas do tipo intestinal e difuso respetivamente, revelando não existir diferenças entre o tipo histológico e a infeção por *H. pylori*.

### 3.3.3. *H. pylori*, topografia da gastrite, metaplasia intestinal e cancro gástrico

A gastrite e a metaplasia intestinal são biomarcadores úteis para o risco de carcinoma gástrico.(28, 67)

Todas as estirpes de *H. pylori* induzem marcada inflamação na mucosa gástrica que é caracterizada por neutrófilos, linfócitos e outras células infiltrativas inflamatórias.(62) A topografia da gastrite definida pelo grau de infiltração neutrófila é importante para a carcinogénese gástrica.(43) O padrão de colonização da mucosa gástrica pelo *H. pylori* parece ser controlado pela secreção de ácido. Embora o *H. pylori* seja muito mais tolerante a pH baixos do que a maioria das bactérias, não consegue proliferar em áreas de elevada produção de ácido. Uma produção baixa de ácido permite a propagação da inflamação para o corpo gástrico resultando numa diminuição ainda maior da produção de ácido. A secreção máxima de ácido varia largamente entre indivíduos e é provável que pacientes com uma secreção

constitucional mais baixa de ácido sejam mais suscetíveis a desenvolver uma gastrite predominante no corpo ou pangastrite.(15)

Enquanto a gastrite de predomínio antral origina um aumento da produção de ácido e predispõe ao aparecimento de ulceração duodenal, a gastrite predominante no corpo leva a hipocloridria que transita para alterações tróficas que podem levar ao aparecimento de ulceração gástrica e adenocarcinoma.(62) Este tipo de gastrite tem sido indicado como a gastrite do fenótipo do carcinoma e pode ser vista como o oposto da gastrite antro-predominante indicada como a gastrite do fenótipo da úlcera duodenal, que é característica dos pacientes com gastrite e úlcera duodenal que quase nunca desenvolvem cancro gástrico.(28) Um estudo realizado no Japão mostrou que o risco de cancro aumenta em relação com a gastrite predominante no antro, a pangastrite (gastrite afetando o corpo mais que o antro ou afetando os dois igualmente) e com a gastrite predominante no corpo.(28)

A gastrite predominante no corpo, em particular quando associada a gastrite atrófica, é considerada o principal resultado da infecção por *H. pylori*, com elevado risco para o desenvolvimento de carcinoma gástrico. A gastrite do corpo, que está associada com uma perda da massa de células parietais (atrofia) e hipo ou acloridria, permite que o *H. pylori* colonize o estômago e converta os nitratos ingeridos em nitritos e depois em compostos N-nitroso carcinogénicos.(25) A perda gradual de tecido glandular gástrico como consequência da destruição de longo termo da mucosa é chamada de gastrite atrófica. Os danos no tecido devem envolver a perda progressiva de todas as células de mucosas específicas, incluindo as células parietais produtoras de ácido, as células principais produtoras de pepsinogénio e as células glandulares produtoras de muco. Quando esses tipos de células tiverem diminuído, a camada protetora de muco irá gradualmente desaparecer e a secreção de ácido irá cessar. Estas alterações patológicas aumentam o risco de ulceração gástrica e de desenvolvimento de adenocarcinoma gástrico. No entanto, protegem contra a formação de úlcera duodenal devido à baixa secreção de ácido.(62) A gastrite atrófica é uma condição de elevado risco bem reconhecida para o desenvolvimento de cancro gástrico, especialmente do tipo intestinal e o risco varia dependendo da severidade da topografia das alterações atróficas.(28)

A metaplasia intestinal é uma lesão pré-neoplásica do estômago e aumenta o risco de adenocarcinoma gástrico, especialmente do tipo intestinal.(25, 43) Um estudo retrospectivo realizado no Japão mostrou que o padrão da gastrite e a distribuição da MI estão relacionados com o cancro gástrico. Neste estudo, os resultados foram consistentes com um estudo prévio(28) que mostrou que o risco de cancro aumenta em consequência de gastrite predominante no antro, pangastrite e gastrite predominante no corpo e à medida que a MI se estende para o corpo, representando as mudanças histológicas na mucosa gástrica, que estão relacionadas com o *H. pylori*.(43)

A taxa de progressão anual para cancro gástrico, numa população ocidental foi 0,1% para pacientes com gastrite atrófica e de 0,25% para aqueles com MI.(68)

A Gastrina 17 (G17) é uma hormona secretada pelas células G do antro, que regula a secreção de ácido gástrico e assim a diminuição do seu nível sérico é um possível indicador de atrofia antral. Por sua vez, o pepsinogénio (PG) sérico é um indicador bem estabelecido de gastrite atrófica envolvendo o corpo. Um estudo populacional realizado de 2006 a 2009 revelou que os indivíduos com cancro gástrico precoce apresentavam níveis séricos baixos de pepsinogénio e G17 em comparação com os controlos, o que demonstrou que não só a atrofia do corpo mas também a atrofia antral estão fortemente associadas com um aumento do risco de cancro gástrico.(69)

Uma análise caso-controlo realizado com base no estudo EPIC, com 360000 adultos de 9 países (incluindo a área mediterrânica), verificou que a presença de SCAG definida serologicamente (nível de pepsinogénio A sérico menor do que 22ug/l) esteve no geral associada com um aumento do risco de cancro gástrico de mais de 3 vezes, principalmente entre pessoas mais velhas.(33)

Um estudo comparativo transversal realizado no Reino Unido e no Japão mostrou que a gastrite nos Japoneses com infeção *H. pylori* é histologicamente mais severa, com um maior grau de atrofia e metaplasia intestinal, está presente numa idade mais precoce e é mais provável ser predominante no corpo ou pangastrite, em comparação com indivíduos infetados por *H. pylori* que vivem no Reino Unido. Por sua vez, os pacientes do Reino Unido apresentavam um padrão de predomínio antral com tendência a manter ou até mesmo aumentar a produção de ácido pelas células parietais do corpo. Essas diferenças podem parcialmente explicar a mais elevada incidência do cancro gástrico no Japão.(15)

Os mecanismos exatos que levam a atrofia e metaplasia intestinal não são ainda bem entendidos. Não se sabe ainda onde e quando o ponto de retorno está situado na sequência de inflamação crónica, atrofia, metaplasia intestinal, displasia e cancro.(47) Sem dúvida que existem outros fatores envolvidos para além da infeção por *H. pylori*, uma vez que se tem verificado que indivíduos infetados com *H. pylori* no Extremo Oriente têm um grau de atrofia e metaplasia mais elevado em idades jovens, comparado com os indivíduos infetados, nos países desenvolvidos. Três possíveis explicações podem explicar as diferenças entre as duas populações: a constituição genética do hospedeiro, o genótipo do organismo infetante e o ambiente.(15)

Pensa-se que a inflamação prolongada associada à infeção por *H. pylori* possa levar a atrofia e metaplasia intestinal, particularmente em indivíduos CagA e VacA positivos.(47) Um estudo realizado na Coreia, em parentes do 1º grau de indivíduos com cancro gástrico, foi incapaz de mostrar uma relação definitiva entre o padrão histológico da gastrite dos casos estudados e os seus parentes e uma relação genética com a estirpe do *H. pylori*. Foi observado que os parentes da mesma família podem ter padrões de gastrite idênticos ou totalmente diferentes, independentemente de estarem infetados com uma estirpe idêntica ou altamente similar. Por sua vez, o padrão da gastrite esteve mais relacionado com o país de origem do que com a

estirpe do *H. pylori*. Certamente os fatores ambientais têm um grande impacto na velocidade desta sequência de eventos.(57)

### 3.3.4 *H. pylori* e a localização do cancro gástrico

A incidência e a localização do carcinoma gástrico demonstraram uma estreita relação com as taxas de infecção por *H. pylori* em vários estudos(13, 20, 70, 71) sugerindo que o impacto da infecção na doença gástrica maligna, pode depender da sua localização anatômica. Especialmente no cancro não cárdia, uma relação muito íntima foi reportada entre infecção por *H. pylori* e carcinogénese gástrica. No entanto, no cancro da cárdia, a implicação da infecção por *H. pylori* na sua ocorrência ainda permanece controversa. Cancros do estômago proximal (cárdia e junção esofagogástrica) têm diferentes características epidemiológicas e patofisiológicas e não são comumente encontrados em áreas endêmicas para a infecção por *H. pylori*. No entanto, a etiologia da inflamação da cárdia (chamada cardite), que tem vindo a ser associada a cancro da cárdia, permanece incerta.(71)

Os resultados de um estudo retrospectivo que comparou duas zonas da Península da Malásia, suportam esta constatação ao demonstrar uma elevada frequência de tumores não cárdia numa área com elevada incidência de *H. pylori*, em comparação com uma maioria de tumores cárdia numa área com taxas de infecção por *H. pylori* baixas. Na primeira área, 28% dos carcinomas gástricos estavam localizados na cárdia ou junção gastroesofágica, enquanto que 72% foram não-cárdia. Em contraste, na área com taxas de infecção baixas, verificou-se que a preponderância de tumores localizados na cárdia foi de 61% dos casos.(20)

Num estudo retrospectivo de 2000 a 2002, realizado na Líbia Oriental, também a prevalência da infecção por *H. pylori* foi significativamente maior no antro do que na cárdia.(13) Outro estudo retrospectivo realizado em Espanha em 2005, que analisou todos os pacientes com neoplasias gástricas num Hospital de Barcelona entre 1995 e 2001, concluiu que nenhuma diferença foi encontrada entre o tipo histológico do adenocarcinoma e a infecção por *H. pylori*, no entanto esta esteve mais significativamente associada com adenocarcinomas do tipo distal do que proximal. Ao longo do estudo, a incidência dos adenocarcinomas do fundo do estômago que mostraram apresentar uma baixa associação com a infecção por *H. pylori*, aumentou.(72)

No entanto, uma meta-análise e revisão sistemática publicada em 2010(70) baseada em estudos epidemiológicos prévios mostrou uma associação positiva entre infecção por *H. pylori* e cancro do estômago, tanto para o cárdia como para o não-cárdia. Foi observado que estudos conduzidos nos países Ocidentais tendem a mostrar uma associação neutra ou ainda negativa entre *H. pylori* e cancro da cárdia, enquanto nos países Orientais com elevada incidência de

câncer gástrico, nomeadamente a China, Coreia e Japão, há evidência de um maior risco de câncer gástrico da cárdia entre os infetados. Além disso, esta revisão suportou assim a hipótese de que os cânceres da cárdia, ocorrendo em áreas com um elevado risco global de câncer, tendem a ser etiológicamente similares aqueles do estômago distal, nomeadamente no que diz respeito à relação com a infeção pelo *H. pylori*, enquanto aqueles ocorrendo entre populações com elevada frequência de câncer do esófago irão incluir uma maior proporção de tumores, que do ponto de vista etiológico mais se assemelham a tumores do esófago. Essa associação foi avaliada em poucos estudos, com reduzido número de doentes, e a evidência é dispar e depende da extensão geográfica na qual a investigação tem lugar. Ainda assim, esta distribuição heterogénea de tipos de câncer da cárdia etiológicamente diferentes pode contribuir para explicar achados contraditórios entre países com diferentes riscos de incidência de câncer gástrico.

Além disso, uma associação positiva entre o câncer gástrico da cárdia e atrofia gástrica tem sido observada, embora se pense não haver relação entre a infeção pelo *H. pylori* e o câncer da cárdia.(33) Pensa-se que isto pode ser explicado pela coexistência de dois tipos distintos de câncer da cárdia(73), um associado com o *H. pylori* indutor de gastrite atrófica, que é etiológicamente semelhante aos tumores não cárdia e mais frequente em populações com elevada frequência de câncer gástrico e outro tipo que surge de uma mucosa gástrica não atrófica, associado com dano causado por ácido/bílis no esófago distal, assemelhando-se a adenocarcinoma do esófago e propenso a ter uma elevada frequência em áreas com risco global de câncer gástrico baixo. Também uma delimitação clínica e patológica imprecisa dos adenocarcinomas do esófago inferior, da JGE e da cárdia gástrica tem sido apontada como uma das razões para explicar os resultados inconsistentes dos vários estudos.(70) O grande problema nesta área é a definição incerta do termo “câncer da cárdia”. O critério mais popular foi proposto por Siewert(74), que definiu câncer da cárdia como aquele que está a 2 cm da junção escamocolunar. Esta área é conhecida como área da cárdia, no entanto não está claro se glândulas da cárdia verdadeiras estão presentes nesta área. Um estudo recente(75) indicou que as glândulas da cárdia verdadeiras estão extremamente limitadas, a menos do que 5mm da JGE. É provável que o câncer da cárdia compreenda dois tipos diferentes: um é o câncer da mucosa cárdia verdadeira (com glândulas da cárdia verdadeiras) enquanto o outro é derivado do epitélio do corpo gástrico (metaplásico) com inflamação crónica induzida pela infeção por *H. pylori*. A proporção desses dois deve ser diferente entre diferentes países e raças.(71) Assim, muitas vezes, tumores descritos como cânceres da cárdia incluem uma mistura de neoplasmas que surgem do esófago inferior ou da cárdia gástrica, com diferentes pesos de proporção, dependendo da frequência dos adenocarcinomas gástricos e do esófago nas populações em estudo.(70)

Num estudo realizado em Portugal, nenhuma relação positiva foi encontrada entre a infeção por *H. pylori* e câncer gástrico cárdia e não-cárdia, mas estirpes CagA positivas estiveram associadas com um risco aumentado de risco de câncer não cárdia.(76) Numa meta-análise

recente baseada em 16 estudos caso controle, com controles ajustados para a idade e sexo, a infecção com estirpes CagA positivas esteve associada com um risco duas vezes maior de cancro gástrico não cárdia entre os indivíduos infetados com *H. pylori*, enquanto, por outro lado, não houve nenhuma evidência de uma associação entre risco de cancro cárdia e *H. pylori* ou seropositividade CagA.(33)

Alguns estudos sugerem um impacto relativamente importante dos fatores ambientais no desenvolvimento do cancro do tipo intestinal, bem como diferenças entre cancros cárdia e não cárdia.(23) A dieta tem sido postulada como sendo um fator etiológico para cancro gástrico não cárdia, nomeadamente com a implicação do consumo de sal e de nitratos, enquanto antioxidantes tais como vitamina A, C e E parecem exercer um efeito protetor.(15) Os resultados de um estudo realizado na Suécia mostraram que o consumo total de antioxidantes esteve inversamente associado tanto com o risco do cancro cárdia, como não cárdia.(38)

### **Secção 3.4. *H. pylori* e as tendências epidemiológicas no padrão do carcinoma gástrico**

Desde a segunda metade do século anterior que tem havido um declínio dramático por todo o mundo nas taxas de incidência e mortalidade do carcinoma gástrico.(77, 78) Esta diminuição da incidência do cancro gástrico tem-se mantido estável e bem documentada (11, 22) durante décadas e é mais provavelmente o resultado de uma significativa redução de vários fatores de risco que incluem alterações na preservação da comida(11) (como refrigeração e congelamento em vez de salga, defumação e fermentação) e de uma diminuição na prevalência do *H. pylori* (3, 4, 11) bem como de outros fatores concomitantes com a melhoria dos padrões socioeconómicos(3). A queda da incidência do carcinoma gástrico tem ocorrido ao mesmo tempo de grandes transformações nas condições sanitárias, nos padrões de vida, no uso de sal, na dieta e na incidência de doenças febris ao longo da infância. (6, 79) Sabe -se que a infecção por *H. pylori* é de longe o mais importante fator de risco para doenças gástricas malignas, de entre as quais o adenocarcinoma é apresentado como o tipo mais comum (90%).(80)

A incidência da infecção por *H. pylori* tem vindo a diminuir nos países industrializados devido ao aumento da área coberta pelo saneamento e à diminuição do número de elementos do agregado familiar.(81) Outras causas como um maior intervalo entre o primeiro e o segundo filho, o aumento dos hábitos de higiene e um consumo mais comum de antibióticos durante a infância, têm também sido especuladas. (82) Ao longo das últimas décadas, a prevalência da infecção por *H. pylori* na população adulta diminuiu para menos de 50% nos países mais

desenvolvidos da Europa(83, 84) e isto contribuiu para o declínio da incidência do cancro gástrico e da sua mortalidade.(8, 16, 17) Esta diminuição rápida da prevalência da infeção por *H. pylori* tem-se observado não só no mundo Ocidental desenvolvido, mas também no Extremo Oriente. Um estudo recente realizado no Japão aponta para uma diminuição da prevalência de 73% em 1994 para 39% em 1999.(85)

Interessantemente, o facto de países com uma elevada prevalência de infeção pelo *H. pylori* (exemplo Bangladesh em comparação com o Peru) terem taxas marcadamente diferentes, ajustadas para a idade, de gastrite atrófica e carcinoma gástrico (elevado no Peru, baixa em Bangladesh) e o facto de migrar de uma área de elevada prevalência de cancro gástrico para uma com baixa prevalência, reduzir o risco de cancro gástrico são factos consistentes com a noção de que existem fatores ambientais não reconhecidos envolvidos no processo *H. pylori* gastrite e a sequência carcinoma gástrico.(6, 79) Observações epidemiológicas acerca do cancro gástrico no mundo inteiro revelaram que se migrantes de áreas de elevado risco se moverem para áreas de baixo risco (ex.: China para América do Norte), a taxa de incidência sofre uma notável redução chegando quase a taxas iguais às dos países com baixo risco.(86) Uma variedade de fatores etiológicos tem sido apontada para explicar essas diferenças, incluindo a prevalência(19) e virulência(33, 49) do *H. pylori* bem como variações dietéticas(23, 38) e genéticas(54, 58, 87, 88) entre as populações.

Um estudo retrospectivo acerca da demografia do carcinoma gástrico foi conduzido no Penang na costa Oeste da Península da Malásia, com o objetivo de ser comparado com um estudo prévio realizado em Kelantan, na costa Este da Península da Malásia. Verificou-se que a incidência do carcinoma gástrico foi muito maior em Penang em comparação com Kelantan. Foi verificado que Kelantan tem uma das taxas de prevalência de infeção por *H. pylori* no mundo mais baixas e está associado com uma excecional baixa incidência de carcinoma gástrico. No entanto, esta relação não parece ser assim tao linear entre raças diferentes, sendo a prevalência do *H. pylori* maior nos indianos, seguida pelos chineses e sendo excecionalmente baixa nos malays. Portanto, outros fatores estarão certamente envolvidos na iniciação e promoção da carcinogénese gástrica.(20)

Até meados de 1990, o cancro gástrico foi a causa mais comum de morte por cancro no mundo inteiro.(17) Estimativas recentes calcularam grosseiramente que por cada 900.000 novos casos de cancro gástrico por ano existem cerca de 700000 mortes.(8) Contudo, as taxas de mortalidade têm diminuído substancialmente ao longo de várias décadas e o cancro gástrico tem-se tornado relativamente raro na América do Norte e na maioria dos países da Europa Ocidental e do Norte.(17) Ainda assim, o cancro gástrico é responsável por 10% das mortes por cancro no mundo e é a segunda causa de morte por cancro mais frequente, a seguir ao cancro do pulmão.(53)

Um estudo, que considerou as taxas de mortalidade do cancro gástrico desde 1980 até 2005 para 43 países da região Europeia e 20 países do resto do mundo, referiu a presença de um

declínio persistente e constante na Europa bem como na maioria das áreas do mundo. As quedas foram também observadas em países com taxas muito baixas de mortalidade, como a Suécia, a Suíça, os EUA e a Austrália e foram evidentes em indivíduos de idade média e também em adultos jovens, indicando que essa tendência decrescente é provável de persistir no futuro. No entanto, neste estudo foi possível observar que desde que a mortalidade começou a diminuir, a queda absoluta na mortalidade é cada vez mais pequena e poderá tornar-se ainda mais pequena no futuro. Ao longo da última década, a percentagem anual de mudança (APC) da taxa de mortalidade foi cerca de -3%,-4% para a maioria dos países Europeus. A APC foi similar para a República da Coreia (-4,3%), Austrália (-3,7%), USA (-3,6%), Japão (-3,5%), Ucrânia (-3%) e Rússia (-2,8%). Na América latina o declínio foi menos marcado, mas constante com APC de -1,6% no Chile e Brasil, -2,3% na Argentina e México e -2,6% na Colômbia. (17) As razões para o declínio generalizado das taxas de mortalidade do cancro gástrico são complexas e não são totalmente entendidas.(17)

As taxas de sobrevivência permanecem sombrias na Europa, com valores de 25% aos 5 anos. Uma grande diferença entre a incidência e sobrevivência é encontrada entre o Ocidente e o Oriente. No Japão o cancro gástrico é endêmico e o screening está implementado desde 1983. No ocidente o screening não é custo-efetivo e devido à falta de sinais patognômicos, é normalmente detetado num estadio tardio/incurável.(89)

Embora a mortalidade e incidência do cancro gástrico tenha vindo a diminuir desde a última metade do século passado, a prevalência do carcinoma gástrico permanece muito elevada em várias regiões do mundo como o Japão, Rússia e outros países da União Soviética, Chile e outros países da América Latina.(53)

Prevê-se que a prevalência total do cancro do estômago diminua num futuro próximo devido à redução da prevalência da infeção por *H. pylori*.(90) No entanto, devido ao previsto crescimento da população mundial e ao aumento da esperança de vida na maioria dos países, prevê-se que o número absoluto de casos de cancro do estômago possa manter-se ou até mesmo aumentar no futuro.(8)

Alguns dados indicaram que doenças como a doença de refluxo gastro-esofágico ou cancro da cárdia podem aumentar no futuro.(91) Torna-se assim numa questão importante, se a prevalência do cancro da cárdia irá aumentar ou não.

Vários estudos revelaram um aumento proporcional na incidência do cancro gástrico localizado na cárdia, que é contrabalançado pela diminuição na incidência do carcinoma gástrico distal no mundo ocidental.(72, 92) O cancro distal está associado com lesões pré-cancerosas devido a infeção por *H. pylori*. A queda na incidência do cancro distal está associada com o tratamento da infeção por *H. pylori*.(28, 65)

A prevalência da infeção por *H. pylori* está a diminuir gradualmente na população Japonesa, o que, segundo se pensa, poderá conduzir a uma redução da prevalência do cancro do

estômago. No entanto relatórios dos países Asiáticos são contraditórios e a verdadeira tendência relativa à incidência do cancro da cárdia permanece por esclarecer. Um estudo realizado no Japão concluiu que o cancro da cárdia também irá diminuir no futuro em simultâneo com o cancro não localizado na cárdia. Apenas casos limitados com cancro da cárdia foram considerados como independentes de *H. pylori* e esses deverão aumentar no futuro. Estes resultados sugerem que a maior parte do cancro da cárdia é principalmente induzido pela infeção pelo *H. pylori* nos pacientes Japoneses. O tratamento da inflamação pode portanto levar ao controlo deste tipo de cancro gástrico.(71)

Existem evidências acerca da diminuição da frequência de cancro da cárdia ao longo dos anos(17), no entanto, não têm sido muito relevantes e, na verdade, o que se verifica é que em muitos países ocidentais, um aumento na incidência do adenocarcinoma do esófago e da cárdia gástrica tem sido reportado ao longo dos últimos 30 anos. O aumento da incidência do adenocarcinoma do esófago e da cárdia gástrica tem sido acompanhado por uma diminuição na incidência de adenocarcinomas e não-adenocarcinomas da parte não-cárdia do estômago. (45, 93-95)

Diferentes tipos de adenocarcinoma têm sido conhecidos por apresentar diferentes tendências na incidência. Um aumento muito substancial (3-5 vezes) na incidência do adenocarcinoma juncional (ACJ) e adenocarcinoma do esófago (ACE) tem sido observado nas décadas recentes em diferentes populações ocidentais. (93, 96) De acordo com um estudo(96), os aumentos rondam os 4-10% por ano, comparado com uma estabilização da incidência para o carcinoma das células escamosas e uma ligeira diminuição do adenocarcinoma do estomago distal. Não existe ainda nenhuma explicação clara para esta observação.

Desde o final de 1970 até meados de 1980, a incidência do ACE e da cárdia gástrica aumentou mais rapidamente que qualquer outro cancro nos EUA.(97) Nos EUA, um padrão similar de aumento da incidência de ACE e ACJ tem sido observado em homens de raça caucasiana e negra, embora a doença seja mais comum em termos absolutos entre a raça caucasiana. Em contraste, a incidência do adenocarcinoma das células escamosas do esófago e do adenocarcinoma gástrico não cárdia tem vindo a apresentar um declínio. Comparado com a raça branca, a incidência de cancro do estômago é mais baixa entre indivíduos sul-asiáticos e maior entre indivíduos de raça negra.(93)

Um estudo realizado no Reino Unido, usando uma base de dados populacional de 16000 pacientes diagnosticados ao longo de um período de 12 anos entre 1995 e 2006 para ACE e ACJ, verificou que a incidência aumentou levemente, com uma taxa para o sexo masculino: feminino elevada. Por outro lado a incidência do adenocarcinoma das células escamosas do esófago e do adenocarcinoma gástrico da cárdia diminuiu (-20% e -32% nos homens e -15% e 26% nas mulheres, respetivamente) com taxas para o sexo masculino: feminino mais baixas. A

concordância nas tendências relativas à incidência e às taxas por sexo para ACE e ACJ observadas neste estudo são sugestivas de uma etiologia comum entre esses dois câncros.(45)

Um estudo retrospectivo realizado na Turquia, num país em desenvolvimento com uma elevada prevalência para *H. pylori*, relativo aos anos de 1990-2000, mostrou que a Turquia apresenta um perfil diferente dos países desenvolvidos, manifestado pelo predomínio de adenocarcinomas do tipo distal, que representaram 75,1% de todos os câncros gástricos. Interessantemente, a taxa de cancro distal/proximal foi mais baixa na parte ocidental do país.(98)

Um estudo que incluiu todos os pacientes com adenocarcinoma gástrico durante o período de 1990 até 2007 numa região do Sul da Holanda, mostrou que a incidência do cancro gástrico diminuiu e ao contrário de outros relatos, a incidência do carcinoma da cárdia não aumentou ao longo das últimas décadas, à exceção de um pequeno aumento nos anos mais recentes. No entanto, a taxa relativa de sobrevivência para 5 anos piorou, tendo permanecido cerca de 10% no cancro da cárdia desde 1990, mas tendo diminuído de 22 para 14% no adenocarcinoma não cárdia.(78)

Para além dessa tendência de aumento do carcinoma localizado na cárdia, também nas últimas décadas tem-se verificado uma mudança no sentido do aumento da incidência do carcinoma do tipo difuso, por todo o mundo.(42)

Um estudo realizado nos EUA analisou as tendências do carcinoma intestinal e difuso do carcinoma gástrico desde 1973 até 2000 e verificou que o tipo intestinal continua a diminuir no sexo masculino, feminino, raça negra e branca. O tipo intestinal foi mais comum em homens e em americanos de raça negra. Em contraste, observou-se um aumento consistente na taxa de carcinoma gástrico do tipo difuso ao longo deste período, especialmente no tipo de células em anel de sinete. A incidência do carcinoma do tipo difuso aumentou em média 3,5% por ano e o do tipo linitis plástica diminuiu 3,9% por ano, enquanto o do tipo de células em anel de sinete aumentou 6,1% por ano. A taxa aumentou de 0,3 casos por 100000 pessoas em 1973 para 1,8 casos por 100000 pessoas em 2000. Este aumento foi observado tanto no sexo masculino como no feminino, bem como em indivíduos de raça branca e negra. No entanto, de acordo com taxas específicas para a idade, foi possível observar que o sexo masculino apresenta taxas mais elevadas do tipo difuso do que as mulheres, para a maioria das idades.(42) Neste estudo foi considerado o facto de o aumento do carcinoma do tipo de células em anel de sinete poder ser artificial, como resultado do uso dos patologistas pela designação histológica específica de carcinoma em anel de sinete em vez de termos menos específicos como difuso ou linitis plástica. É possível que alterações nos padrões da terminologia ou critérios de diagnóstico possam levar a tendências que não são reais, mas que apenas refletem mudanças na terminologia. No entanto, se assumirmos que não existiu nenhuma alteração na taxa de incidência do tipo difuso ao longo do tempo, seria de esperar que o uso mais frequente do termo diagnóstico células em anel de sinete fosse acompanhado

pela correspondente diminuição da taxa dos outros 2 tipos, e isso não ocorreu. De facto o que se verificou foi que o aumento do carcinoma do tipo difuso e do tipo células em anel de sinete foi maior do que a diminuição no tipo linitis plástica.(42) Como referido anteriormente, um elevado número de investigadores têm observado que mais cancros do estômago estão a surgir a nível proximal, do que distal. Uma vez que o tipo difuso, especialmente o carcinoma com células em anel de sinete, tem uma maior probabilidade de surgir no fundo do estômago, essas tendências estão em concordância com as mudanças observadas neste estudo.(42) Se esta tendência continuar, a incidência do tipo difuso pode ultrapassar a do tipo intestinal em cerca de 10 anos, o que terá implicações terapêuticas. Este tipo de cancro é mais difícil de detetar precocemente, porque normalmente não produz uma massa intraluminal e pode eventualmente contribuir para um aumento da mortalidade do cancro gástrico.(42)

Por outro lado, a relação entre o tipo histológico e a taxa de sobrevivência ainda não é clara. Alguns estudos não reportam relação entre as taxas de sobrevivência e o tipo histológico, enquanto outros descrevem uma associação com um pior prognóstico para o tipo difuso, com uma taxa de sobrevivência em 5 anos de 20-67% e de 36-76% para o tipo intestinal.(99) Tem sido sugerido que o cancro da cárdia tem um comportamento mais agressivo e características epidemiológicas e biológicas diferentes, com um pior prognóstico.(78, 100)

## Capítulo 4. Conclusão

Apesar de bem aceite que o *H. pylori* é um fator de risco importante para o carcinoma gástrico, associações mais específicas têm vindo a ser feitas entre os diferentes padrões de carcinoma e a infeção. Assim, esta dissertação procurou compilar e estruturar a evidência existente acerca desta temática, para, assim, elucidar acerca das variações epidemiológicas que poderão vir a ocorrer nos diferentes tipos de carcinoma gástrico, principal no que respeita ao tipo histológico e localização, relacionadas com a infeção por *H. pylori*. Desta forma, da revisão podem extrair-se as seguintes conclusões:

- Tem havido um declínio dramático nas taxas de incidência e mortalidade do carcinoma gástrico(17, 77, 78), por todo o mundo, desde a segunda metade do século anterior. No entanto, apesar da mortalidade e incidência estarem a diminuir, a prevalência do carcinoma gástrico, permanece elevada em muitas zonas como o Extremo Oriente, o Médio Oriente e a Europa de Leste.(53)
- A infeção por *H. pylori* é o fator de risco mais importante para as doenças gástricas malignas. Uma diminuição rápida da prevalência da infeção por *H. pylori* tem-se observado não só no mundo Ocidental desenvolvido (83, 84), mas também no Extremo Oriente(85), não só através da prevenção, mas também pela erradicação.
- As previsões relativamente à prevalência do cancro do estômago são ainda incertas. Prevê-se que a prevalência total do cancro do estômago diminua num futuro próximo devido à redução da prevalência da infeção por *H. pylori*(3, 4, 11, 90), bem como devido a fatores da dieta(11) e outros fatores concomitantes com a melhoria dos padrões socioeconómicos.(3) No entanto, devido ao previsto crescimento da população mundial e ao aumento da esperança de vida na maioria dos países, pensa-se que o número absoluto de casos de cancro do estômago possa também manter-se ou até mesmo aumentar no futuro.(8)
- Diferentes tendências no tipo histológico e localização do carcinoma gástrico têm sido observadas em populações infetadas por *H. pylori*.
- No cancro gástrico não cárdia, uma relação consistente tem vindo a ser reportada em vários estudos, entre infeção por *H. pylori* e carcinogénese gástrica.(13, 20, 72)
- Por sua vez, no cancro gástrico da cárdia, a implicação da infeção por *H. pylori* na sua ocorrência permanece ainda controversa. Algumas razões podem estar por detrás dessas inconsistências, tais como a delimitação clínica e patológica imprecisa dos adenocarcinomas do esófago inferior, da JGE e da cárdia gástrica o que leva a que muitas vezes, tumores descritos como cancros da cárdia incluam uma mistura de neoplasmas que surgem do esófago inferior ou da cárdia gástrica, com diferentes pesos de proporção, dependendo da frequência dos adenocarcinomas gástricos e do esófago nas populações em estudo.(70) Além disso, foi descrito que existem dois tipos

distintos de cancro da cárdia, um associado com o *H. pylori*, etiologicamente semelhante aos tumores não cárdia e mais frequente em populações com elevada frequência de cancro gástrico e outro associado com doença de refluxo assemelhando-se a adenocarcinoma do esófago e propenso a ter uma elevada frequência em áreas com risco global de cancro gástrico baixo. (71, 73) No entanto, a verdadeira etiologia do cancro da cárdia é ainda incerta.

- Estudos conduzidos nos países Ocidentais tendem a mostrar uma associação neutra ou mesmo negativa entre *H. pylori* e cancro da cárdia, enquanto nos países Orientais com elevada incidência de cancro gástrico, há evidência de um maior risco de cancro gástrico da cárdia entre os infetados. (70) Foi proposto que os cancros da cárdia ocorrendo em áreas com um elevado risco global de cancro como o Japão tendem a ser etiologicamente similares aqueles do estômago distal, nomeadamente no que diz respeito à relação com a infeção pelo *H. pylori*, enquanto aqueles ocorrendo entre populações com baixo risco global de cancro gástrico e elevada frequência de cancro do esófago irão incluir uma maior proporção de tumores, que do ponto de vista etiológico mais se assemelham a tumores do esófago.
- Face à diminuição da prevalência da infeção por *H. pylori*, nos países ocidentais tem-se assistido maioritariamente a um aumento proporcional na incidência do cancro gástrico localizado na cárdia, que é contrabalançado pela diminuição na incidência do carcinoma gástrico distal. (72, 92) Nos países orientais como o Japão, estudos revelaram que o cancro da cárdia também irá diminuir no futuro em simultâneo com o cancro não localizado na cárdia. Apenas casos limitados com cancro da cárdia foram considerados como independentes de *H. pylori* e esses deverão aumentar no futuro, o que sugere que a maior parte do cancro da cárdia é principalmente induzido pela infeção pelo *H. pylori* nos pacientes Japoneses. O tratamento da inflamação pode portanto levar a um elevado controlo deste tipo de cancro gástrico, nesta população. (71)
- Para além dessa tendência de aumento do carcinoma localizado na cárdia, também se tem verificado nas últimas décadas uma mudança no sentido de um aumento da incidência do carcinoma do tipo difuso (42), contrabalançado por uma diminuição do carcinoma do tipo intestinal.
- A infeção por *H. pylori* tem estado maioritariamente associada a carcinomas do tipo intestinal, em estudos para diferentes populações de forma consistente e significativa. (13, 20, 24, 65)
- Tanto o cancro da cárdia, como o cancro do tipo difuso têm sido referidos como mais agressivos e com pior prognóstico. (42, 78, 100)
- Com a diminuição da prevalência do *H. pylori* a que se tem vindo a assistir, se as tendências referidas continuarem, o adenocarcinoma do tipo difuso e o cancro da cárdia podem tornar-se os novos desafios terapêuticos da patologia maligna do estômago.

## Secção 4.1. Perspetivas Futuras

Apesar de existir cada vez mais, uma maior compreensão acerca da relação do *H. pylori* com o carcinoma gástrico, vários aspetos ainda necessitam de ser elucidados e merecem investimento adicional, tais como:

- Durante o processo *H. pylori*, inflamação crónica e carcinogénese, uma variedade de mecanismos incluindo fatores bacterianos, fatores do hospedeiro e ambientais interagem de forma a criar uma rede complexa, com o intuito de responder à inflamação e facilitar a reparação do dano. Um descontrolo nos mecanismos de proliferação celular, apoptose, e algumas modificações genéticas e epigenética pode eventualmente causar inflamação associada a oncogénese. Um conhecimento mais alargado acerca desses mecanismos moleculares irá permitir entender melhor o mecanismo de produção dos diferentes tipos de carcinoma, bem como a identificação de alvos terapêuticos mais eficazes.
- Em alguns sítios do mundo, a variação dos fatores de virulência, o padrão da gastrite a dieta e o tabagismo, falham para explicar a concordância entre as taxas de infeção por *H. pylori* e a prevalência do cancro gástrico. Assim, investigações mais detalhadas e estudos comparativos internacionais para cada fator de risco precisam de ser realizadas. A discriminação da importância relativa de cada um desses fatores e outros ainda não reconhecidos irá auxiliar na discriminação dos pacientes com indicação para erradicação por *H.pylori*. Além disso seria importante que mais estudos com ajustes para esses e outros fatores de risco fossem realizados, de forma a reduzir fatores de viés que possam alterar a verdadeira relação do *H. pylori* com o carcinoma gástrico.
- A etiologia dos tumores da cárdia permanece ainda incerta e portanto, mais estudos prospetivos, têm de ser realizados, para caracterizarem-se com acurácia dos subtipos distintos de tumores da cárdia, tendo em conta a presença de atrofia gástrica na mucosa não-neoplásica, tipo histológico do cancro, sintomas de refluxo, tanto para populações de baixo como de elevado risco.
- Também a definição anatómica dos tumores da cárdia não está bem definida e vários autores consideram diferentes limites anatómicos, que podem não corresponder verdadeiramente a tumores da cárdia.
- Existem várias classificações para o tipo histológico dos tumores, no entanto o facto de poderem existir alterações nos padrões da terminologia ou critérios de diagnóstico pode levar a tendências que não são reais, mas que apenas refletem mudanças na

terminologia. Um maior investimento na classificação dos tumores e na sua universalização seria um fator chave para entender a sua verdadeira tendência. Mais estudos acerca do impacto da erradicação do *H.pylori* em zonas, com diferentes padrões de cancro gástrico, deveriam ser feitos.

## Referências Bibliográficas

1. Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet*. 1984;1(8390):1311-5. Epub 1984/06/16.
2. Schistosomes, liver flukes and Helicobacter pylori. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon, 7-14 June 1994. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans / World Health Organization, International Agency for Research on Cancer. 1994;61:1-241. Epub 1994/01/01.
3. Crew KD, Neugut AI. Epidemiology of gastric cancer. *World journal of gastroenterology : WJG*. 2006;12(3):354-62. Epub 2006/02/21.
4. Parkin DM. International Variation. *Oncogene* 2004.23:6329-40.
5. Nguyen TN, Barkun AN, Fallone CA. Host determinants of Helicobacter pylori infection and its clinical outcome. *Helicobacter*. 1999;4(3):185-97. Epub 1999/09/01.
6. Graham DY. Helicobacter pylori infection is the primary cause of gastric cancer. *Journal of gastroenterology*. 2000;35 Suppl 12:90-7. Epub 2000/04/25.
7. Kikuchi S. Epidemiology of Helicobacter pylori and gastric cancer. *Gastric cancer : official journal of the International Gastric Cancer Association and the Japanese Gastric Cancer Association*. 2002;5(1):6-15. Epub 2002/05/22.
8. Kamangar F, Dores GM, Anderson WF. Patterns of cancer incidence, mortality, and prevalence across five continents: defining priorities to reduce cancer disparities in different geographic regions of the world. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2006;24(14):2137-50. Epub 2006/05/10.
9. Catalano V, Labianca R, Beretta GD, Gatta G, de Braud F, Van Cutsem E. Gastric cancer. *Critical reviews in oncology/hematology*. 2009;71(2):127-64. Epub 2009/02/24.
10. Danaei G, Vander Hoorn S, Lopez AD, Murray CJ, Ezzati M. Causes of cancer in the world: comparative risk assessment of nine behavioural and environmental risk factors. *Lancet*. 2005;366(9499):1784-93. Epub 2005/11/22.
11. Roosendaal R, Kuipers EJ, Buitenwerf J, van Uffelen C, Meuwissen SG, van Kamp GJ, et al. Helicobacter pylori and the birth cohort effect: evidence of a continuous decrease of infection rates in childhood. *The American journal of gastroenterology*. 1997;92(9):1480-2. Epub 1997/10/08.
12. Hussein NR. Helicobacter pylori and gastric cancer in the Middle East: a new enigma? *World journal of gastroenterology : WJG*. 2010;16(26):3226-34.
13. Elzouki AN, Buhjab SI, Alkialani A, Habel S, Sasco AJ. Gastric cancer and Helicobacter pylori infection in the eastern Libya: a descriptive epidemiological study. *Arab J Gastroenterol*. 2012;13(2):85-8.

14. Westlake S. Cancer incidence and mortality in the United Kingdom and constituent countries, 2003-05. *Health statistics quarterly / Office for National Statistics*. 2008(40):91-7. Epub 2008/12/20.
15. Naylor GM, Gotoda T, Dixon M, Shimoda T, Gatta L, Owen R, et al. Why does Japan have a high incidence of gastric cancer? Comparison of gastritis between UK and Japanese patients. *Gut*. 2006;55(11):1545-52.
16. Levi F, Lucchini F, Gonzalez JR, Fernandez E, Negri E, La Vecchia C. Monitoring falls in gastric cancer mortality in Europe. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2004;15(2):338-45. Epub 2004/02/05.
17. Bertuccio P, Chatenoud L, Levi F, Praud D, Ferlay J, Negri E, et al. Recent patterns in gastric cancer: a global overview. *International journal of cancer Journal international du cancer*. 2009;125(3):666-73. Epub 2009/04/22.
18. Bastos J, Peleteiro B, Pinto H, Marinho A, Guimaraes JT, Ramos E, et al. Prevalence, incidence and risk factors for *Helicobacter pylori* infection in a cohort of Portuguese adolescents (EpiTeen). *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*. 2013;45(4):290-5. Epub 2012/12/26.
19. Ferreccio C, Rollan A, Harris PR, Serrano C, Gederlini A, Margozzini P, et al. Gastric cancer is related to early *Helicobacter pylori* infection in a high-prevalence country. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 2007;16(4):662-7.
20. Gurjeet K, Subathra S, Bhupinder S. Differences in the pattern of gastric carcinoma between north-eastern and north-western peninsular Malaysia: a reflection of *Helicobacter pylori* prevalence. *The Medical journal of Malaysia*. 2004;59(4):560-1.
21. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2011;61(2):69-90. Epub 2011/02/08.
22. Karim-Kos HE, de Vries E, Soerjomataram I, Lemmens V, Siesling S, Coebergh JW. Recent trends of cancer in Europe: a combined approach of incidence, survival and mortality for 17 cancer sites since the 1990s. *Eur J Cancer*. 2008;44(10):1345-89. Epub 2008/02/19.
23. Bastos J, Lunet N, Peleteiro B, Lopes C, Barros H. Dietary patterns and gastric cancer in a Portuguese urban population. *International journal of cancer Journal international du cancer*. 2010;127(2):433-41.
24. Saha AK, Maitra S, Hazra SC. Epidemiology of gastric cancer in the gangetic areas of west bengal. *ISRN Gastroenterol*. 2013;2013:823483.
25. Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process--First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. *Cancer research*. 1992;52(24):6735-40. Epub 1992/12/15.
26. El-Rifai W, Powell SM. Molecular biology of gastric cancer. *Semin Radiat Oncol*. 2002;12(2):128-40. Epub 2002/04/30.

27. Parsonnet J, Friedman GD, Vandersteen DP, Chang Y, Vogelman JH, Orentreich N, et al. Helicobacter pylori infection and the risk of gastric carcinoma. *The New England journal of medicine*. 1991;325(16):1127-31. Epub 1991/10/17.
28. Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, Matsumura N, Yamaguchi S, Yamakido M, et al. Helicobacter pylori infection and the development of gastric cancer. *The New England journal of medicine*. 2001;345(11):784-9. Epub 2001/09/15.
29. de Martel C, Franceschi S. Infections and cancer: established associations and new hypotheses. *Critical reviews in oncology/hematology*. 2009;70(3):183-94. Epub 2008/09/23.
30. Forman D, Webb P, Parsonnet J. H pylori and gastric cancer. *Lancet*. 1994;343(8891):243-4. Epub 1994/01/22.
31. Suerbaum S, Michetti P. Helicobacter pylori infection. *The New England journal of medicine*. 2002;347(15):1175-86. Epub 2002/10/11.
32. Basso D, Zambon CF, Letley DP, Stranges A, Marchet A, Rhead JL, et al. Clinical relevance of Helicobacter pylori cagA and vacA gene polymorphisms. *Gastroenterology*. 2008;135(1):91-9. Epub 2008/05/14.
33. Palli D, Masala G, Del Giudice G, Plebani M, Basso D, Berti D, et al. CagA+ Helicobacter pylori infection and gastric cancer risk in the EPIC-EURGAST study. *International journal of cancer Journal international du cancer*. 2007;120(4):859-67.
34. Tsugane S, Sasazuki S. Diet and the risk of gastric cancer: review of epidemiological evidence. *Gastric cancer : official journal of the International Gastric Cancer Association and the Japanese Gastric Cancer Association*. 2007;10(2):75-83. Epub 2007/06/20.
35. Lee SA, Kang D, Shim KN, Choe JW, Hong WS, Choi H. Effect of diet and Helicobacter pylori infection to the risk of early gastric cancer. *Journal of epidemiology / Japan Epidemiological Association*. 2003;13(3):162-8. Epub 2003/05/17.
36. Shibata T, Tahara T, Arisawa T, Hirata I. Polymorphism of the salt sensitivity gene angiotensinogen and gastric cancer risk. *Mol Med Rep*. 2011;4(4):723-6.
37. Visioli F, Grande S, Bogani P, Galli C. The role of antioxidants in the mediterranean diets: focus on cancer. *Eur J Cancer Prev*. 2004;13(4):337-43. Epub 2004/11/24.
38. Serafini M, Bellocco R, Wolk A, Ekstrom AM. Total antioxidant potential of fruit and vegetables and risk of gastric cancer. *Gastroenterology*. 2002;123(4):985-91.
39. Holcombe C. Helicobacter pylori: the African enigma. *Gut*. 1992;33(4):429-31. Epub 1992/04/01.
40. Longo D FA, Kasper D, Hauser S, Jameson J, Loscalzo J. Harrison's Principles of Internal Medicine. 18th ed: Mc Graw Hill; July 2011.
41. Lauren P. The Two Histological Main Types of Gastric Carcinoma: Diffuse and So-Called Intestinal-Type Carcinoma. An Attempt at a Histo-Clinical Classification. *Acta pathologica et microbiologica Scandinavica*. 1965;64:31-49. Epub 1965/01/01.
42. Henson DE, Dittus C, Younes M, Nguyen H, Albores-Saavedra J. Differential trends in the intestinal and diffuse types of gastric carcinoma in the United States, 1973-2000: increase

in the signet ring cell type. Archives of pathology & laboratory medicine. 2004;128(7):765-70. Epub 2004/06/25.

43. Sakitani K, Hirata Y, Watabe H, Yamada A, Sugimoto T, Yamaji Y, et al. Gastric cancer risk according to the distribution of intestinal metaplasia and neutrophil infiltration. Journal of gastroenterology and hepatology. 2011;26(10):1570-5.

44. Li C, Oh SJ, Kim S, Hyung WJ, Yan M, Zhu ZG, et al. Macroscopic Borrmann type as a simple prognostic indicator in patients with advanced gastric cancer. Oncology. 2009;77(3-4):197-204. Epub 2009/09/05.

45. Gajperia C, Barbiere JM, Greenberg D, Wright K, Lyratzopoulos G. Recent incidence trends and sociodemographic features of oesophageal and gastric cancer types in an English region. Alimentary pharmacology & therapeutics. 2009;30(8):873-80. Epub 2009/07/25.

46. Linz B, Balloux F, Moodley Y, Manica A, Liu H, Roumagnac P, et al. An African origin for the intimate association between humans and *Helicobacter pylori*. Nature. 2007;445(7130):915-8. Epub 2007/02/09.

47. Tytgat G. *Helicobacter pylori*: past, present and future. Journal of gastroenterology and hepatology. 2000;15 Suppl:G30-3. Epub 2000/12/02.

48. Wang F, Meng W, Wang B, Qiao L. *Helicobacter pylori*-induced gastric inflammation and gastric cancer. Cancer letters. 2013.

49. Ferreira RM, Machado JC, Leite M, Carneiro F, Figueiredo C. The number of *Helicobacter pylori* CagA EPIYA C tyrosine phosphorylation motifs influences the pattern of gastritis and the development of gastric carcinoma. Histopathology. 2012;60(6):992-8.

50. Lahner E, Bernardini G, Possenti S, Renzone G, Scaloni A, Santucci A, et al. Immunoproteomics of *Helicobacter pylori* infection in patients with atrophic body gastritis, a predisposing condition for gastric cancer. International journal of medical microbiology : IJMM. 2011;301(2):125-32.

51. Wang AY, Peura DA. The prevalence and incidence of *Helicobacter pylori*-associated peptic ulcer disease and upper gastrointestinal bleeding throughout the world. Gastrointestinal endoscopy clinics of North America. 2011;21(4):613-35. Epub 2011/09/29.

52. Asaka M, Kimura T, Kudo M, Takeda H, Mitani S, Miyazaki T, et al. Relationship of *Helicobacter pylori* to serum pepsinogens in an asymptomatic Japanese population. Gastroenterology. 1992;102(3):760-6. Epub 1992/03/01.

53. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. CA: a cancer journal for clinicians. 2005;55(2):74-108. Epub 2005/03/12.

54. Watari J, Tanaka A, Tanabe H, Sato R, Moriichi K, Zaky A, et al. K-ras mutations and cell kinetics in *Helicobacter pylori* associated gastric intestinal metaplasia: a comparison before and after eradication in patients with chronic gastritis and gastric cancer. Journal of clinical pathology. 2007;60(8):921-6.

55. Kabir S. The current status of *Helicobacter pylori* vaccines: a review. Helicobacter. 2007;12(2):89-102. Epub 2007/02/21.

56. Atherton JC. CagA: a role at last. Gut. 2000;47(3):330-1. Epub 2000/08/15.

57. Li L, Genta RM, Go MF, Gutierrez O, Kim JG, Graham DY. Helicobacter pylori strain and the pattern of gastritis among first-degree relatives of patients with gastric carcinoma. *Helicobacter*. 2002;7(6):349-55.
58. Palli D, Caporaso NE, Shiao YH, Saieva C, Amorosi A, Masala G, et al. Diet, Helicobacter pylori, and p53 mutations in gastric cancer: a molecular epidemiology study in Italy. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 1997;6(12):1065-9.
59. Gao HJ, Yu LZ, Bai JF, Peng YS, Sun G, Zhao HL, et al. Multiple genetic alterations and behavior of cellular biology in gastric cancer and other gastric mucosal lesions:H.pylori infection, histological types and staging. *World journal of gastroenterology : WJG*. 2000;6(6):848-54.
60. Graham DY, Go MF. Helicobacter pylori: current status. *Gastroenterology*. 1993;105(1):279-82. Epub 1993/07/01.
61. Camargo MC, Yopez MC, Ceron C, Guerrero N, Bravo LE, Correa P, et al. Age at acquisition of Helicobacter pylori infection: comparison of two areas with contrasting risk of gastric cancer. *Helicobacter*. 2004;9(3):262-70.
62. Asaka M, Kato M, Kudo M, Katagiri M, Nishikawa K, Koshiyama H, et al. Atrophic changes of gastric mucosa are caused by Helicobacter pylori infection rather than aging: studies in asymptomatic Japanese adults. *Helicobacter*. 1996;1(1):52-6. Epub 1996/03/01.
63. Parsonnet J, Vandersteen D, Goates J, Sibley RK, Pritikin J, Chang Y. Helicobacter pylori infection in intestinal- and diffuse-type gastric adenocarcinomas. *Journal of the National Cancer Institute*. 1991;83(9):640-3. Epub 1991/05/01.
64. Tatsuta M, Iishi H, Okuda S, Taniguchi H, Yokota Y. The association of Helicobacter pylori with differentiated-type early gastric cancer. *Cancer*. 1993;72(6):1841-5. Epub 1993/09/15.
65. Martin-de-Argila C, Boixeda D, Redondo C, Alvarez I, Gisbert JP, Garcia Plaza A, et al. Relation between histologic subtypes and location of gastric cancer and Helicobacter pylori. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 1997;32(4):303-7. Epub 1997/04/01.
66. Haruma K, Komoto K, Kamada T, Ito M, Kitadai Y, Yoshihara M, et al. Helicobacter pylori infection is a major risk factor for gastric carcinoma in young patients. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2000;35(3):255-9. Epub 2000/04/15.
67. Capelle LG, de Vries AC, Haringsma J, Ter Borg F, de Vries RA, Bruno MJ, et al. The staging of gastritis with the OLGA system by using intestinal metaplasia as an accurate alternative for atrophic gastritis. *Gastrointestinal endoscopy*. 2010;71(7):1150-8. Epub 2010/04/13.
68. de Vries AC, van Grieken NC, Looman CW, Casparie MK, de Vries E, Meijer GA, et al. Gastric cancer risk in patients with premalignant gastric lesions: a nationwide cohort study in the Netherlands. *Gastroenterology*. 2008;134(4):945-52. Epub 2008/04/09.

69. Kikuchi R, Abe Y, Iijima K, Koike T, Ara N, Uno K, et al. Low serum levels of pepsinogen and gastrin 17 are predictive of extensive gastric atrophy with high-risk of early gastric cancer. *Tohoku J Exp Med.* 2011;223(1):35-44.
70. Cavaleiro-Pinto M, Peleteiro B, Lunet N, Barros H. *Helicobacter pylori* infection and gastric cardia cancer: systematic review and meta-analysis. *Cancer causes & control : CCC.* 2011;22(3):375-87. Epub 2010/12/25.
71. Egi Y, Ito M, Tanaka S, Imagawa S, Takata S, Yoshihara M, et al. Role of *Helicobacter pylori* infection and chronic inflammation in gastric cancer in the cardia. *Japanese journal of clinical oncology.* 2007;37(5):365-9.
72. Seoane A, Bessa X, Balleste B, O'Callaghan E, Panades A, Alameda F, et al. [*Helicobacter pylori* and gastric cancer: relationship with histological subtype and tumor location]. *Gastroenterologia y hepatologia.* 2005;28(2):60-4. Epub 2005/02/16. *Helicobacter pylori* y cancer gastrico: relacion entre el subtipo histologico y la localizacion del tumor.
73. Hansen S, Vollset SE, Derakhshan MH, Fyfe V, Melby KK, Aase S, et al. Two distinct aetiologies of cardia cancer; evidence from premorbid serological markers of gastric atrophy and *Helicobacter pylori* status. *Gut.* 2007;56(7):918-25. Epub 2007/02/24.
74. Siewert R, Lepsien G, Peiper HJ. [Carcinoma of the esophagus and cardia]. *Der Internist.* 1977;18(8):451-62. Epub 1977/08/01. Das Karzinom von Osophagus und Kardia.
75. Glickman JN, Fox V, Antonioli DA, Wang HH, Odze RD. Morphology of the cardia and significance of carditis in pediatric patients. *The American journal of surgical pathology.* 2002;26(8):1032-9. Epub 2002/08/10.
76. Peleteiro B, Lunet N, Barros R, La Vecchia C, Barros H. Factors contributing to the underestimation of *Helicobacter pylori*-associated gastric cancer risk in a high-prevalence population. *Cancer causes & control : CCC.* 2010;21(8):1257-64.
77. Lambert R GA, Oshima A, et al. Incidence and mortality from stomach cancer in Japan, Slovenia and the USA. *International journal of cancer Journal international du cancer.* 2002;97(6):811-8.
78. Dassen AE, Lemmens VE, van de Poll-Franse LV, Creemers GJ, Brenninkmeijer SJ, Lips DJ, et al. Trends in incidence, treatment and survival of gastric adenocarcinoma between 1990 and 2007: a population-based study in the Netherlands. *Eur J Cancer.* 2010;46(6):1101-10. Epub 2010/03/12.
79. Graham DY. *Helicobacter pylori* infection in the pathogenesis of duodenal ulcer and gastric cancer: a model. *Gastroenterology.* 1997;113(6):1983-91. Epub 1997/12/12.
80. Noto JM, Peek RM, Jr. *Helicobacter pylori*: an overview. *Methods Mol Biol.* 2012;921:7-10. Epub 2012/09/28.
81. Parsonnet J. The incidence of *Helicobacter pylori* infection. *Alimentary pharmacology & therapeutics.* 1995;9 Suppl 2:45-51. Epub 1995/01/01.
82. Blaser MJ. Hypothesis: the changing relationships of *Helicobacter pylori* and humans: implications for health and disease. *The Journal of infectious diseases.* 1999;179(6):1523-30. Epub 1999/05/06.

83. Asfeldt AM, Straume B, Steigen SE, Lochen ML, Florholmen J, Bernersen B, et al. Changes in the prevalence of dyspepsia and Helicobacter pylori infection after 17 years: the Sorreisa gastrointestinal disorder study. *European journal of epidemiology*. 2008;23(9):625-33. Epub 2008/08/16.
84. Gause-Nilsson I, Gnarpe H, Gnarpe J, Lundborg P, Steen B. Helicobacter pylori serology in elderly people: a 21-year cohort comparison in 70-year-olds and a 20-year longitudinal population study in 70-90-year-olds. *Age and ageing*. 1998;27(4):433-6. Epub 1999/01/12.
85. Fujisawa T, Kumagai T, Akamatsu T, Kiyosawa K, Matsunaga Y. Changes in seroepidemiological pattern of Helicobacter pylori and hepatitis A virus over the last 20 years in Japan. *The American journal of gastroenterology*. 1999;94(8):2094-9. Epub 1999/08/13.
86. Haenszel W, Kurihara M, Segi M, Lee RK. Stomach cancer among Japanese in Hawaii. *Journal of the National Cancer Institute*. 1972;49(4):969-88. Epub 1972/10/01.
87. El-Omar EM. The importance of interleukin 1beta in Helicobacter pylori associated disease. *Gut*. 2001;48(6):743-7. Epub 2001/05/19.
88. El-Omar EM, Carrington M, Chow WH, McColl KE, Bream JH, Young HA, et al. Interleukin-1 polymorphisms associated with increased risk of gastric cancer. *Nature*. 2000;404(6776):398-402. Epub 2000/04/04.
89. Cuschieri A, Weeden S, Fielding J, Bancewicz J, Craven J, Joypaul V, et al. Patient survival after D1 and D2 resections for gastric cancer: long-term results of the MRC randomized surgical trial. *Surgical Co-operative Group. British journal of cancer*. 1999;79(9-10):1522-30. Epub 1999/04/03.
90. Ito M, Haruma K, Kamada T, Kitadai Y, Hidaka T, Tsuda T, et al. Reduction in the incidence of Helicobacter pylori-associated carcinoma in Japanese young adults. *Oncology reports*. 2001;8(3):633-6. Epub 2001/04/11.
91. Fujimori T, Kawamata H, Ichikawa K, Ono Y, Okura Y, Tomita S, et al. Pathological issues of gastric and lower esophageal cancer: helicobacter pylori infection and its eradication. *Journal of gastroenterology*. 2002;37 Suppl 13:28-33. Epub 2002/07/12.
92. Hassan HA, Sharma VK, Raufman JP. Changing trends in gastric carcinoma at a university medical center: a twelve-year retrospective analysis. *Journal of clinical gastroenterology*. 2001;32(1):37-40. Epub 2001/01/12.
93. Devesa SS, Blot WJ, Fraumeni JF, Jr. Changing patterns in the incidence of esophageal and gastric carcinoma in the United States. *Cancer*. 1998;83(10):2049-53. Epub 1998/11/25.
94. Steevens J, Botterweck AA, Dirx MJ, van den Brandt PA, Schouten LJ. Trends in incidence of oesophageal and stomach cancer subtypes in Europe. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2010;22(6):669-78. Epub 2009/05/29.
95. Abrams JA, Gonsalves L, Neugut AI. Diverging trends in the incidence of reflux-related and Helicobacter pylori-related gastric cardia cancer. *Journal of clinical gastroenterology*. 2013;47(4):322-7. Epub 2012/08/24.

96. Brown LM, Swanson CA, Gridley G, Swanson GM, Schoenberg JB, Greenberg RS, et al. Adenocarcinoma of the esophagus: role of obesity and diet. *Journal of the National Cancer Institute*. 1995;87(2):104-9. Epub 1995/01/18.
97. Blot WJ, Devesa SS, Kneller RW, Fraumeni JF, Jr. Rising incidence of adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 1991;265(10):1287-9. Epub 1991/03/23.
98. Bor S, Vardar R, Ormeci N, Memik F, Suleymanlar I, Oguz D, et al. Prevalence patterns of gastric cancers in Turkey: model of a developing country with high occurrence of *Helicobacter pylori*. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2007;22(12):2242-5. Epub 2007/11/23.
99. Adachi Y, Yasuda K, Inomata M, Sato K, Shiraishi N, Kitano S. Pathology and prognosis of gastric carcinoma: well versus poorly differentiated type. *Cancer*. 2000;89(7):1418-24. Epub 2000/10/03.
100. Pinheiro PS, van der Heijden LH, Coebergh JW. Unchanged survival of gastric cancer in the southeastern Netherlands since 1982: result of differential trends in incidence according to Lauren type and subsite. *International journal of cancer Journal international du cancer*. 1999;84(1):28-32. Epub 1999/02/13.